INTERNATIONALE BEITRÄGE
ZUR WISSENSCHAFTLICHEN MEDICIN.

FESTSCHRIFT,

RUDOLF VIRCHOW

GEWIDMET ZUR

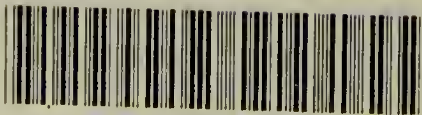
VOLLENDUNG SEINES 70. LEBENSJAHRES.

BAND III.

BERLIN 1891.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

N.W., UNTER DEN LINDEN 68.


22102345360

INTERNATIONALE BEITRÄGE
ZUR WISSENSCHAFTLICHEN MEDICIN.

FESTSCHRIFT,

RUDOLF VIRCHOW

GEWIDMET ZUR

VOLLENDUNG SEINES 70. LEBENSJAHRES.

IN DREI BÄNDEN.

BERLIN 1891.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
68, UNTER DEN LINDEN.

INTERNATIONALE BEITRÄGE

ZUR

WISSENSCHAFTLICHEN MEDICIN.

BAND III.

PATHOLOGISCHE AETIOLOGIE

UND KLINISCHE MEDICIN.

MIT 4 TAFELN UND 31 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1891.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

68, UNTER DEN LINDEN.

Druck von Wilhelm Gronau, Berlin W.

Inhalt des dritten Bandes.

Sur les Prétendues Vaccinations par le Sang

par

Ch. Bouchard.



Dans la théorie de la virulence et de l'immunité, telle que je l'ai donnée à plusieurs reprises au cours de l'année dernière, je n'ai fait aucune place aux prétendues vaccinations par le sang. J'avais cependant constaté dès le mois d'Avril 1890 des faits du même ordre que ceux qui avaient été signalés par Ch. Richet et Héricourt.

Si je ne les ai pas invoqués alors, c'est que mes expériences sur ce sujet n'étaient pas encore poussées assez avant pour qu'il y eût avantage à les publier. Je les communique aujourd'hui pour elles-mêmes plutôt que pour le secours qu'elles apportent à ma théorie.

J'indiquerai d'abord aussi succinctement que possible l'état de la question. Rondeau[1]), en 1884, dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Paris, aurait injecté au mouton du sang de chien, en vue de transmettre au mouton l'immunité que possède le chien à l'égard de la maladie charbonneuse. Ce premier essai aurait été infructueux.

Le 29 Octobre 1888, J. Héricourt et Ch. Richet dans une note présentée à l'Académie des Sciences,[2]) après avoir parlé de la vaccination du lapin par les cultures atténuées du Staphylococcus pyosepticus, ajoutent: „Nous avons pu imaginer un procédé nouveau (transfusion péritonéale de sang de chien à des lapins), procédé qui amène aussi la vaccination.“

[1]) Société de Biologie 22 Novembre 1890.

[2]) Sur un microbe pyogène et septique (Staphylococcus pyosepticus) et sur la vaccination contre ses effets. Comptes Rendus 1888. T. CVII p. 690.

Dans une nouvelle note communiquée le 5 Novembre 1888[3]) les auteurs donnent des détails sur ce nouveau mode de vaccination. Le microbe en question produit chez le lapin un oedème énorme, la fièvre et la mort en vingt quatre heures. Chez le chien, il ne donne qu'un abcès volumineux qui guérit. Ils transfusent dans le péritoine du lapin de 30 à 50 gr. de sang de chien, et, au bout de trente six heures, inoculent le staphylococcus pyosepticus. Si le sang a été fourni par un chien normal, l'oedème du lapin est petit ou nul, la fièvre modérée, la mort est retardée de un à trois jours; la guérison s'observe même dans le quart des cas.

Si le sang a été fourni par un chien qui a été inoculé, mais qui est guéri de son abcès, tous les lapins survivent. Ils ajoutent: „Cette influence du sang de chien, donnant aux lapins une sorte d'immunité pour les maladies auxquelles résiste le chien, s'étend peut-être à d'autres maladies (le charbon, la tuberculose).“

Une dernière note des mêmes auteurs[4]) sur ce même microbe, note parue le 1 Septembre 1889, n'ajoute rien à ce qui a été dit des effets de la transfusion du sang de chien au lapin.

Héricourt et Richet s'étaient déjà attaqués à un autre sujet[5]): la transfusion péritonéale du sang de chien au lapin en vue d'entraver le développement de la tuberculose inoculée. La matière tuberculeuse était, il faut le dire, fournie par des cultures; et ces cultures, cela a été dit plus tard[6]) provenaient de tubercules de la vache ou de tubercules des oiseaux. La quantité de sang transfusé variait de 14 à 41 gr. La mortalité des témoins a été 55 pour 100; la mortalité des transfusés a été 17 p. 100. Des résultats analogues se trouvent consignés dans plusieurs notes des mêmes auteurs.[7])

A l'occasion de l'une de ces notes, Charrin jugea à propos d'indiquer à la Société de Biologie[8]) le résultat d'expériences sur un

---

3) De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère. C. R. T. CVII p. 748.

4) Etude physiologique sur un microbe pyogène et septique. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.

5) Influence de la transfusion péritonéale du sang de chien sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. Soc. de Biologie 2 Mars 1889.

6) C. R. Soc. Biol. 15 Novembre 1890.

7) Etudes expérimentales et cliniques sur la tuberculose. Recueil publié par Verneuil 1890.

Soc. de Biologie 31 Mai 1890.

Soc. de Biologie 7 Juin 1890. C. R. Acad. des Sciences 16 Juin 1890.

8) Réflexions à propos de la communication de M. Richet sur les effets de la transfusion (Soc. de Biologie 31 Mai 1890).

Expériences de M. Bouchard par M. Charrin C. R. Société de Biologie 7 Juin 1890.

sujet analogue que j'avais entreprises dès le mois d'Avril 1890. Il note en particulier ce fait: que j'ai obtenu une augmentation de la résistance au bacille pyocyanique en injectant au lapin, non seulement le sang, mais le sérum du chien.

En même temps, Bertin et Picq essayaient la transfusion intra veineuse du sang de chèvre, en vue d'empêcher chez le lapin le développement de la tuberculose inoculée. Les résultats qu'ils obtinrent se trouvent indiqués dans deux lettres à l'Académie de médecine, l'une du 15 Septembre, l'autre du 9 Novembre 1890.[9]) D'après leurs expériences, une injection unique de sang de chèvre faite chez le lapin, à la dose moyenne de 2 gr. 50 par kilogr., entraverait le développement et même amènerait la guérison d'une tuberculose provoquée par l'inoculation du tubercule de l'homme ou de la vache, la transfusion étant faite immédiatement ou même onze jours après l'inoculation. Les mêmes auteurs dans une note à la Société de Biologie[10]) annonçaient qu'ils avaient appliqué à l'homme leur méthode de traitement. Ils avaient injecté dans la région fessière d'un phtisique, 12 à 15 gr. de sang de chèvre et se proposaient de recommencer tous les quinze jours. Enfin, dans une conférence faite à Nantes, le 9 Mars 1891, Bertin[11]) annonce qu'il a fait plus de 200 injections de sang de chèvre sur près de 50 malades et donne les résultats de vingt deux observations.

Le 15 Novembre 1890, Héricourt et Richet apportent à la Société de Biologie un perfectionnement de la méthode. Ils injectent à un chien une culture tuberculeuse, et trente six jours après, injectent son sang à des lapins, qui sont inoculés en même temps que des témoins.

Les transfusés maigrissent moins que les témoins. Mais des communications ultérieures nous ont appris que les transfusés ont fini par devenir et par mourir tuberculeux.

Pour en finir avec ce qui concerne la thérapeutique de la tuberculose par le sang des réfractaires, je signalerai deux articles de la Semaine médicale du 22 Janvier et du 25 Février 1891 où Lépine dit avoir injecté à l'homme tuberculeux sous la peau et même dans les veines le sérum du sang de chèvre débarrassé de la fibrine par le battage, et des globules par un appareil centrifuge.

Deux autres faits et des plus importants doivent trouver place dans cet historique.

Le 4 Décembre 1890, Behring et Kitasato[12]) constatent que

---

[9]) Lettres publiées dans la Gazette médicale de Nantes 1890.

[10]) Séance du 20 Décembre 1890.

[11]) De l'injection de sang de chèvre comme traitement de la tuberculose (Nantes 1891).

[12]) Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren; Deutsche medic. Wochenschrift.

le sang des animaux, qui ont acquis l'immunité contre la diphthérie ou contre le tétanos, préserve contre ces maladies les animaux sains auxquels on l'injecte.

Ils constatent, comme je l'avais déja fait, que ce rôle protecteur appartient au sérum aussi bien qu'au sang.

Enfin Löffler [13]) déclare avoir vu, Ogata et Jasuhara rendre la souris réfractaire au charbon par l'injection d'une goutte et même d'un quart de goutte de sang de grenouille ou par l'injection d'une demi goutte de sang de chien.

I.

Dans tout ce qui précéde, on discerne ou l'on croit discerner que le sang des réfractaires injecté aux animaux doués de réceptivité diminue chez eux cette réceptivité; et que, si l'injection est faite chez un animal déjà infecté, elle peut atténuer l'infection, aider à la guérison. On a dit que cette protection résultait d'une action analogue ou identique à la vaccination. On a fait revivre à cette occasion, la doctrine des matières empêchantes. Avant d'aborder l'examen des théories, voyons ce qu'enseignent les faits. Je rapporterai seulement mes expériences.

Exp. I. Le 30 Avril 1890 un lapin du poids de 1750 gr. reçoit dans le péritoine 15 gr. soit 8 par kilogr. du sang d'un lapin vacciné depuis plus d'un mois (37 jours) par le bacille pyocyanique atténué. Le sang est transfusé directement de la carotide dans le péritoine.

Le 6 Mai on injecte dans les veines du lapin transfusé et dans celles d'un lapin témoin deux tiers de centimètre cube d'une culture pyocyanique active.

Le 7 Mai le témoin meurt.

Le 11 Mai le lapin transfusé meurt après avoir présenté du tremblement et de l'instabilité musculaire.

La moelle de ce lapin ensemencée sur agar donne une culture d'un bacille pyocyanique qui sécrète la matière colorante verte mais ne donne pas de pyocyanine.

Exp. II. Le 2 Mai 1890 un lapin du poids de 1900 gr. reçoit dans le péritoine 40 gr. soit 21 par kilogr. du sang d'un lapin vacciné depuis plus d'un mois par le bacille pyocyanique atténué.

Le 6 Mai on injecte dans les veines du lapin transfusé et dans celles d'un lapin témoin deux tiers de centimètre cube d'une culture pyocyanique active.

Le 7 Mai le témoin meurt.

Le 14 Mai le lapin transfusé meurt.

---

13) Centralblatt f. Bacteriologie Janv. 1891.

Son rein ensemencé sur agar donne une culture de bacille pyocyanique qui ne fournit qu'une très-faible quantité de pyocyanine.

Ces deux expériences prouvent que, quatre jours et six jours après l'infusion de sang d'un animal vacciné depuis plus d'un mois par le bacille pyocyanique, les lapins inoculés avec ce bacille très-virulent, puisqu'il tue un témoin en vingt quatre heures, présentent une maladie moins intense qui ne produit la mort qu'après cinq et même huit jours, la plus longue survie s'observant chez l'animal qui a reçu la plus grande quantité de sang. Elle prouve de plus que le bacille pyocyanique virulent s'atténue en vivant et se multipliant dans le corps des animaux qui ont reçu le sang des vaccinés.

Avant de conclure cependant, il convenait de rechercher si l'injection chez un lapin du sang d'un autre lapin non vacciné ne donnerait pas le même résultat.

L'expérience suivante répond à cette question.

Exp. III. Le 8 Mai 1890 un lapin du poids de 1800 gr. reçoit dans le péritoine 40 gr. soit 22 par kilogr. du sang d'un lapin normal.

Le 12 Mai on inocule dans les veines du lapin transfusé et dans celles d'un témoin deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active.

Le 14 Mai le lapin transfusé succombe; le témoin meurt dans la nuit du 14 au 15.

Le sang d'un animal vacciné diminue la réceptivité pour le bacille pyocyanique. Le sang d'un animal naturellement réfractaire, le chien par exemple, exercerait-il une action protectrice analogue?

Exp. IV. Le 7 Mai 1890 un lapin du poids de 1750 gr. reçoit dans le péritoine 45 gr. soit 26 par kilogr. du sang de la carotide d'un chien sain.

Le 16 Mai on injecte dans les veines de ce lapin et dans celles d'un lapin témoin deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active.

Le 18 Mai les deux lapins succombent.

Exp. V. Le 7. Mai 1890 un lapin du poids de 1850 gr. reçoit dans le péritoine soixante gr. soit 32 par kilogr. du sang du chien qui a déjà fourni le sang dans l'expérience précédente.

Immédiatement après l'injection le lapin présente de l'abattement.

Le 12 Mai le lapin paraissant bien portant, on lui injecte dans les veines deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active. La même dose de la même culture est injectée dans les veines d'un lapin témoin.

Le 14 Mai le lapin témoin est mort; le lapin transfusé est malade.

Le 27 Mai le lapin transfusé a de la diarrhée et maigrit.

Le 29 Mai le lapin transfusé est très-malade.

Le 31 Mai le lapin transfusé est mort.

L'immunité produite par le sang d'un animal naturellement réfractaire, bien que réelle, est moins sûre et exige pour se produire une plus grande quantité de sang que celle que confère l'injection du sang d'un vacciné.

Dans mes expériences faites avec le sang d'animaux vaccinés, il y a une cause d'erreur. Les animaux qui ont fourni le sang avaient en effet été vaccinés par le bacille vivant; or la maladie qu'on avait provoquée est parfois très lente dans son évolution; et l'on pourrait supposer qu'il pouvait se trouver encore dans le sang quelques bacilles très-atténués, mais cependant vivants. L'injection de ce sang introduisant chez les animaux sains des bacilles atténués pouvait donc produire une véritable vaccination par virus atténué; et la diminution de la réceptivité produite par l'injection de ce sang rentrait dans le cadre des plus vulgaires vaccinations.

Pour trancher la question, il fallait que le sang fût fourni par des vaccinés dans le corps desquels le microbe pathogène n'eût pas pénétré; il fallait prendre le sang d'animaux vaccinés par les produits bactériens stérilisés.

Exp. VI. Le 17 Mai 1890 un lapin du poids de 1530 gr. reçoit sous la pean 20cc de culture pyocyanique stérilisée et filtrée; il en reçoit 30cc le 18 Mai et 20cc le 20 Mai, en tout 70cc, soit 45 cc par kilogr.

Le 21 Mai on saigne ce lapin et on injecte dans le péritoine d'un lapin sain du poids de 1510 gr. 35 gr. de sang du lapin vacciné, soit 23 gr. par kilogr.

Le 24 Mai on injecte dans les veines du lapin transfusé et dans celles d'un lapin témoin, deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active.

Le 25 Mai le témoin meurt.

Le 29 Mai le lapin transfusé est très-malade.

Le 31 Mai le lapin transfusé est mort.

A son tour cette expérience n'est pas inattaquable: l'animal qui a fourni le sang était assurément vacciné quand le 21 Mai on l'a saigné: car dès le 17 Mai on lui avait injecté une dose de produits solubles que l'on peut considérer comme suffisante pour vacciner et les quatre jours pleins qui séparent l'instant de l'injection du moment où l'immunité est acquise, étaient révolus. Mais les matières vaccinantes s'éliminent lentement; c'est seulement comme l'ont établi

Charrin et Rüffer[14]) au bout de quatorze jours qu'on n'en trouve plus dans les urines: or l'animal avait encore reçu vingt centimètres cubes de produits bactériens la veille de la saignée. Il fallait donc recommencer l'expérience en prenant le sang de l'animal vacciné, quatorze jours au moins après la dernière injection des produits solubles.

Exp. VII. Le 20 Mai, le 24 Mai et le 26 Mai 1890 on injecte sous la peau d'un lapin chaque fois 12cc de culture pyocyanique stérilisée par la chaleur et filtrée.

Le 10 Juin, quinze jours après la dernière injection, on saigne ce lapin et on injecte dans le péritoine d'un lapin de 2010 gr. 45 gr. du sang du lapin vacciné, soit 22 gr. par kilogr.

Le 14 Juin, quatre jours après l'injection du sang, on injecte dans les veines du lapin transfusé et dans celle d'un lapin témoin deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active.

Le 15 Juin le lapin témoin meurt.

Le 18 Juin le lapin transfusé meurt.

Il est donc établi qu'on rend moins intense et plus lente la maladie pyocyanique quand, avant l'inoculation, on injecte à l'animal le sang d'un autre animal vacciné par les produits stérilisés du bacille pyocyanique, même quand on a attendu, avant de faire la prise de sang, que toute matière bactérienne vaccinante ait eu le temps de s'éliminer.

A quoi est due cette action modératrice de l'infection que possède le sang des réfractaires, surtout des vaccinés? Aux globules ou au plasma? A une énergie phagocytaire plus grande des leucocytes ou à l'état bactéricide du sérum?

Exp. VIII. Le 30 Mai 1890 à un lapin A du poids de 1850 gr. on injecte dans le péritoine 32cc soit 17 par kilogr. de sérum de lapin sain; à un lapin B du poids de 1800 gr. on injecte dans le péritoine 36cc soit 20 par kilogr. de sérum de lapin vacciné depuis plus de quatorze jours par culture pyocyanique stérilisée; à un lapin C du poids de 1680 gr. on injecte dans le péritoine 35cc soit 21 par kilogr. de sérum de chien sain.

Le 3 Juin à chacun de ces trois animaux et à un lapin témoin on injecte dans les veines deux tiers de centimètre cube de culture pyocyanique active.

Le 5 Juin le témoin est mort.

Le 7 Juin les lapins A et C succombent.

Le 8 Juin le lapin B meurt.

Exp. IX. Le 1 Décembre 1890 on injecte à un lapin A

[14]) C. R. de l'Académie des Sciences 15. Oct. 1888.

du poids de 2060 gr. 20cc soit 9cc,6 par kilogr. du sang de lapins vaccinés depuis plus de 20 jours à l'aide de la culture stérilisée du bacille pyocyanique. Cette transfusion est faite dans le péritoine.

En même temps à un autre lapin B du poids de 1950 gr. on injecte également dans le péritoine 42cc soit 21,5 par kilogr. du sang des mêmes lapins vaccinés.

Le surplus du sang des lapins saignés est abandonné dans la glacière et le sérum est décanté le lendemain.

Le 2 Décembre à un lapin C du poids de 2100 gr. on injecte dans le péritoine 18cc soit 8cc,5 par kilogr. de ce sérum des lapins vaccinés.

En même temps à un autre lapin D du poids de 2000 gr. on injecte également dans le péritoine 21 cc soit 10cc,5 par kilogr. du sérum des lapins vaccinés.

Le 9 Décembre on inocule par voie intraveineuse à ces quatre lapins ainsi qu'à deux lapins témoins 1 cc,5 de culture pyocyanique.

Le 10 Décembre au matin les deux témoins sont trouvés morts; la survie a été de 15 heures au plus.

Des deux lapins injectés avec le sang, le lapin B meurt au bout de 24 heures; le lapin A meurt au bout de 39 heures.

Des deux lapins injectés avec le sérum, le lapin C meurt au bout de 46 heures; le lapin D meurt au bout de 67 heures.

Exp. X. Le 15 Décembre 1890 on injecte 0cc,75 de culture pyocyanique virulente dans les veines de deux lapins qui pèsent, le premier 1800 gr., le second 1832 gr. Immédiatement après l'inoculation, on injecte sous la peau du premier lapin, 8cc du sérum d'un lapin qui avait été, vingt-quatre jours auparavant, vacciné à l'aide d'une culture pyocyanique stérilisée.

Le second lapin qui sert de témoin dans cette expérience meurt 22 heures après l'inoculation, le lapin qui a reçu le sérum meurt 45 heures après l'inoculation.

Exp. XI. Le 3 Avril 1891 on injecte dans le péritoine d'un lapin A pèsant 2020 gr. 20cc de sang de chien, soit 10 par kilogr. Un lapin B pesant 1800 gr. reçoit dans le péritoine 18cc soit 10 par kilogr. de sang d'un lapin vacciné depuis plus de 14 jours avec la culture pyocyanique stérilisée.

Le 4 Avril un lapin C pesant 1820 gr. reçoit 9cc soit 5 par kilogr. de sérum de sang de chien.

Un lapin D pesant 1720 gr. reçoit 8cc,5 soit 5 par kilogr. de sérum d'un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique.

Les lapins A et B ainsi qu'un témoin sont inoculés par voie intra-veineuse avec 0cc,75 d'une culture pyocyanique virulente le 4 Avril à midi.

Le lapin A meurt le 5 Avril à midi.

Le témoin meurt le 5 Avril à 6 heures du soir. Le lapin B est trouvé mort le 6 Avril au matin.

Les lapins C et D ainsi qu'un témoin sont inoculés par voie intra-veineuse avec 0cc,75 d'une culture pyocyanique virulente le 5 Avril à 9 heures du matin.

Le témoin meurt le même jour à 6 heures du soir.

Le lapin C est trouvé mort le lendemain matin à 9 heures.

Le lapin D succombe le même jour à 4 heures du soir.

Ces expériences montrent que, de même que le sang en totalité, le sérum des animaux naturellement réfractaires n'exerce qu'une protection peu notable; tandis que le sérum des vaccinés diminue l'intensité de l'infection aussi bien et même mieux que le sang complet.

Si l'on voulait objecter que le sérum renfermait des leucocytes et que le renforcement de l'immunité dépend de l'action plus énergique des phagocytes empruntés à l'animal vacciné, je reponds par l'expérience suivante, où le sérum a été filtré au filtre de porcelaine.

Exp. XII. Le 10 Décembre 1890 un lapin du poids de 2000 gr. reçoit dans le péritoine 20cc soit 10cc par kilogr. de sérum filtré à la bougie de porcelaine et provenant du sang d'un lapin vacciné 19 jours avant la saignée, à l'aide de la culture stérilisée du bacille pyocyanique. Le 15 Décembre on injecte à ce lapin et à un témoin, par voie intra-veineuse, 0cc,75 de culture pyocyanique virulente.

Le témoin meurt en 22 heures.

Le lapin qui a reçu le sérum meurt au bout de 71 heures.

II.

A considérer ces faits par leurs apparences grossières, on y découvre quelque chose qui ressemble à la vaccination. Mais un antidote aussi a quelque lointaine analogie avec un vaccin.

Rappelons quelles sont les notions que nous possédons touchant le mécanisme de la vaccination.

Une matière sécrétée par l'agent morbifique, se répand dans le corps de l'animal infecté. Elle n'y produit pas la maladie; mais elle va préparer l'état qui amènera la guérison et qui empêchera la récidive.

Pour cette raison, cette matière bactérienne est dite vaccinante. L'activité de cette matière persiste même quand elle a été chauffée à 115°. Elle n'entrave pas le développement du microbe pathogène, elle n'agit pas comme matière empêchante et ce n'est pas la persistance de sa présence dans l'économie animale qui produit l'immunité. En effet cette matière s'élimine par les urines et quatorze jours après son intro-

duction, l'élimination est complétement effectuée. Or quand cette matière est dans le corps au maximum, immédiatement après l'injection ou dans les deux ou trois premiers jours, l'immunité est nulle, elle n'est effectuée qu'au bout du quatrième jour. A partir de ce moment elle persiste quoique la quantité de matière vaccinante présente dans le corps aille en diminuant.

Enfin, après le quatorzième jour, quand toute matière vaccinante d'origine microbienne a été éliminée, l'immunité est tout aussi accusée et se maintient pendant des mois ou des années. Cette immunité est due à ce que, après le passage des matières vaccinantes à travers l'économie, les humeurs et les tissus sont chimiquement autres qu'ils n'étaient avant; ils sont bactéricides. C'est cet état bactéricide qui amène la fin de la maladie et qui l'empêche de recommencer.

La plupart de ces caractères manquent dans les prétendues vaccinations par le sang.

La matière bactérienne vaccinante, ai-je dit, ne reste pas dans le corps de l'animal, soit qu'elle y ait été produite par un microbe, soit que, puisée dans une culture, elle y ait été injectée. Elle s'élimine par les urines auxquelles elle communique la propriété vaccinante. Au bout de quatorze jours il n'y a plus d'élimination, j'en conclus que la matière vaccinante bactérienne n'existe plus dans le sang. Le sang de l'animal réfractaire contient cependant alors quelque chose qu'il ne contenait pas avant, quelque chose qui transporté chez un animal sain diminue sa réceptivité; quelque chose qui n'était pas livré aux urines par le sang de l'animal transfuseur et qui n'apparaîtra pas dans les urines de l'animal transfusé. C'est là un des premiers caractères qui différencient l'animal auquel on a injecté le sang d'un vacciné, de celui qui a reçu l'injection des matières bactériennes vaccinantes: Ses urines ne vaccinent pas.

L'expérience suivante montre que si l'on injecte, par kilogramme, à un lapin, 16cc de l'urine d'un autre lapin auquel on a injecté le sang d'un vacciné, le lapin qui a reçu l'urine ne devient pas réfractaire.

Or j'ai montré[15]) que les urines des animaux qu'on a vaccinés avec les produits bactériens, sont elles mêmes vaccinantes, à une dose moindre que 2cc par kilogr.

Exp. XIII. Le 26 Janvier 1891 à un lapin A pesant 1890 gr. on injecte dans la cavité abdominale 30cc soit 16 par kilogr. de sérum d'un lapin vacciné depuis plus de 14 jours par la culture pyocyanique stérilisée filtrée.

---

[15]) C. R. de l'Académie des Sciences 6 Avril 1891.

Le 28 Janvier 13cc de l'urine du lapin A sont, après filtration, injectés sous la peau d'un lapin B du poids de 1680 gr.

Le 2 Février 14cc de l'urine du lapin A sont encore injectés de la même façon sous la peau du lapin B qui a reçu en tout 27cc d'urine soit 16 par kilogr.

Le 17 Février on injecte dans les veines aux lapins A et B et à deux témoins, 0cc,75 d'une culture active de bacille pyocyanique.

Le 19 Février le lapin B qui a reçu les urines du transfusé, meurt.

Le 20 Février le lapin A qui a reçu 22 jours avant l'inoculation le sérum d'un vacciné, meurt.

Le 21 l'un des témoins meurt.

Le 23 le second témoin meurt.

Indépendamment de sa signification au point de vue de l'absence de matières protectrices dans les urines du transfusé, cette expérience montre que la prétendue immunité conférée par la transfusion ne dure pas longtemps; elle est nulle au bout de vingt deux jours.

La matière qui existe dans le sang des vaccinés et qui transportée dans le sang de l'animal sain augmente sa résistance à l'infection agit immédiatement, dès qu'elle est présente dans le sang du transfusé. Cette action protectrice n'augmente pas à partir du moment de l'injection; elle va au contraire en diminuant et s'éteint assez rapidement, non pas au fur et à mesure de son élimination, puisque cette matière ne s'élimine pas, mais au fur et à mesure de sa destruction. Au contraire nous savons que les matières bactériennes loin de l'augmenter diminuent la résistance pendant les premiers jours de leur introduction et que l'immunité, au moins pour le microbe qui nous occupe, n'apparait qu'au bout de quatre jours. Cette immunité nulle quand la matière bactérienne est présente au maximum, apparait quand cette matière est déjà éliminée en grande partie et se maintient sans s'amoindrir même quand l'élimination est totale. Les expériences suivantes établissent cette différence entre la vaccination vraie et l'augmentation de résistance que produit l'injection du sang des vaccinés. Nous savions déjà par les expériences de Héricourt et Richet et par celles de Behring et Kitasato que l'action protectrice est évidente trente six heures après la transfusion.

Exp. XIV. Le 6 Mars 1891 on injecte à deux lapins neufs 11cc par kilogr. d'une culture pyocyanique stérilisée. Le 7 Mars, vingt quatre heures après cette injection, on saigne ces animaux ainsi que deux lapins vaccinés depuis plus de 14 jours à l'aide d'une autre culture pyocyanique stérilisée.

Le 9 Mars les sérums sont décantés. Ce même jour, à deux

lapins (1ère série) on injecte dans le péritoine 10 cc par kilogr. du sérum des lapins qui avaient reçu la culture stérilisée depuis plus de quatorze jours.

Deux autres lapins (2e série) reçoivent la même quantité de sérum provenant des lapins auxquels on avait injecté la culture stérilisée, la veille de la saignée. Ces injections sont faites à 9 h. du matin.

I. Le 10 Mars à 7 h. du soir, trente quatre heures après les injections de sérum, on inocule un lapin de chaque série et un témoin avec la culture pyocyanique virulente. Le témoin est trouvé mort le 13 Mars au matin, ainsi que le lapin de la 2e série, celui qui avait reçu le sang non encore bactéricide. Le lapin de la 1ère série survit; c'est celui qui avait reçu le sang du lapin vacciné depuis plus de quatorze jours, sang qui était bactéricide. Ce lapin de la 1ère série est encore vivant et bien portant le 25 Avril 1891 après quarante sept jours. Cet animal est mort le 2 Mai.

II. Le 13 Mars, quatre jours après les injections de sérum, on inocule un lapin de chaque série et un témoin.

Le témoin meurt le 16 Mars à 11 h. du matin. Le lapin de la 2e série est très-malade; il présente un tremblement intense, étendu à tout le corps; il succombe le 17 Mars.

Le lapin de la 1ère série survit et paraît bien portant le 25 Avril, quarante trois jours après l'inoculation. Cet animal est mort le 29 Avril.

Cette expérience prouve deux choses: 1⁰ que si l'on injecte dans les veines d'un animal les matières bactériennes vaccinantes et si l'on prend, vingt quatre heures après cette injection, le sang de cet animal alors que la vaccination n'a pas encore eu le temps de se produire, alors que le sang n'est pas encore devenu bactéricide, ce sang non encore bactéricide transporté dans les veines d'un animal sain ne renforce pas la résistance de ce dernier contre l'infection. Au contraire quand l'injection des matières bactériennes vaccinantes a eu le temps de produire l'immunité acquise et de rendre le sang bactéricide, ce sang bactéricide transporté chez l'animal sain lui confère une immunité qui peut être absolue;

2⁰ Si les matières bactériennes vaccinantes injectées dans les veines ne renforcent l'immunité qu'après le quatrième jour, le sang bactéricide des vaccinés injecté dans les veines d'un animal sain produit au bout de trente quatre heures aussi bien qu'au bout de quatre jours une immunité qui peut être absolue.

Nous avons déjà vu par l'expérience XI que le sérum d'un vacciné peut rendre plus résistant à l'infection un animal qu'on in-

ocule vingt quatre heures après lui avoir injecté ce sérum. L'expérience suivante montre que cette action protectrice peut être absolue même quand l'inoculation est faite dix heures seulement après l'injection du sérum.

Exp. XV. Le 19 Mars 1891 à $8^1/_2$ heures du matin on injecte dans le péritoine d'un lapin de 1950 gr. 19cc,5 de sérum provenant d'un lapin vacciné depuis plus de quatorze jours par la culture stérilisée du bacille pyocyanique. L'animal a reçu ainsi 10cc de sérum par kilogr. Le soir à 6 heures $^1/_2$, dix heures seulement après l'injection du sérum, on inocule ce lapin, ainsi qu'un témoin avec 0cc,75 de culture pyocyanique virulente.

Le 20 Mars au matin, quatorze heures après l'inoculation, le témoin est mort. L'autre lapin survit.

Le 25 Avril, trente sept jours après l'inoculation, le lapin au sérum est toujours bien portant. Cet animal est mort le 2 Mai.

Le sang des animaux qui ont reçu des matières bactériennes vaccinantes, quand on l'injecte à un animal sain, renforce donc la résistance, ou même produit l'immunité, à la condition que ces matières bactériennes aient eu le temps de produire chez l'animal qui fournit le sang cet état réfractaire qui est manifeste après le quatrième jour et qui est en rapport avec l'apparition de l'état bactéricide des humeurs. La résistance plus grande qui résulte pour l'animal sain de l'introduction de ce sang bactéricide est des plus marquée dix heures après la transfusion, trente quatre heures après, quatre jours après. J'ai voulu savoir si cette préservation pouvait persister beaucoup plus longtemps après l'injection du sérum.

Dans les expériences que j'ai rapportées déjà au cours de ce travail, on a pu voir que l'action protectrice du sérum des vaccinés était encore évidente cinq jours (Exp. XII) et sept jours (Exp. IX) après l'injection de ce sérum.

L'expérience suivante montre qu'il en est de même après treize jours.

Exp. XVI. Le 8 Avril 1891 à 3 heures on injecte dans les veines d'un lapin pesant 2050 gr. 22cc d'une culture pyocyanique stérilisée, soit 11cc par kilogr.

Le 9 Avril à 3 heures on saigne ce lapin, ainsi qu'un lapin ayant reçu depuis plus de 14 jours la culture pyocyanique stérilisée. Le 10 Avril les sérums sont décantés et injectés à deux lapins, de la façon suivante: Lapin A 1880 gr. Injection dans le péritoine de 18cc,5 de sérum provenant du lapin vacciné depuis plus de 14 jours, soit 10cc par kilogr.

Lapin B 1750 gr. Injection dans le péritoine de 17cc,5 soit 10cc par kilogr. de sérum provenant du lapin qui avait reçu les matières solubles 24 heures avant d'être saigné.

Le 23 Avril, treize jours après l'injection des sérums, on inocule ces deux lapins ainsi qu'un témoin avec occ,75 d'une culture virulente du bacille pyocyanique. Le temoin succombe le 24 Avril à 3 heures.

Le 26 Avril le lapin B meurt. Le lapin A parait bien portant. Cet annimal est mort le 11 Mai.

Si l'injection de sérum de vacciné exerce encore une action protectrice très-évidente 13 jours après l'injection, nous savons par l'expérience XIII que cette protection est nulle au bout de vingt deux jours.

La matière protectrice renfermée dans le sang des vaccinés, si elle ne s'élimine pas par les urines, se détruit donc graduellement dans le sang du transfusé. On est obligé d'en conclure qu'elle se détruit aussi dans le sang de l'animal transfuseur, du vacciné; et comme elle est toujours et indéfiniment présente dans le sang et dans les tissus de ce dernier, il faut admettre qu'elle se reproduit incessamment; qu'elle est donc fabriquée par les cellules animales; que si elle a commencé à apparaître à l'occasion du passage des matières bactériennes à travers l'organisme, elle n'est pas d'origine végétale et n'est pas un reliquat laissé par le microbe; mais qu'elle est la manifestation d'un changement définitif de la nutrition, survenu au cours de la maladie infectieuse, et déterminé par le contact éphémère des cellules avec la matière bactérienne vaccinante.

C'est cet état bactéricide qui est la cause et la seule cause de l'immunité acquise. Un microbe de l'espèce qui a produit la vaccination ne peut pas vivre ou se développer, ou ne peut vivre qu'en s'atténuant, dans les humeurs ou dans les tissus de l'animal vacciné, même dans les humeurs privées de cellules, même dans les tissus morts. La vie n'intervient donc pas dans l'état réfractaire acquis; la résistance est d'ordre purement statique, c'est à dire chimique. La vie ne fait que maintenir et pérpétuer cet état chimique nouveau. Ce n'est sans doute pas par une concordance fortuite que sur neuf maladies infectieuses qui confèrent l'immunité, les neuf laissent après elles un état bactéricide des humeurs.[16])

Quand ils ont démontré[17]) après Gamaleïa et après Metchnikoff que cette immunité acquise s'accompagne d'état bactéricide du sérum, Charrin et Roger ont fait cette remarque que le sang des animaux

---

[16]) Les microbes pathogènes qui créent l'immunité et pour les quels il est démontré que cette immunité s'accompagne d'état bactéricide sont la bactéridie charbonneuse, le bacille pyocyanique, le bacille du charbon symptomatique, le vibrion cholérique, le vibrion de Metchnikoff, le streptocoque de l'érysipèle, le bacille diphthéritique, le bacille tétanique et le pneumocoque.

[17]) C. R. de l'Académie des Sciences 4 Novembre 1889.

vaccinés contre la maladie pyocyanique a un sérum qui se montre bactéricide à la fois contre le bacille pyocyanique et contre le streptocoque de l'érysipèle. J'ai conclu de ce faitque les animaux vaccinés contre le bacille pyocyanique devaient être réfractaires à l'inoculation du streptocoque. Les expériences suivantes ont vérifié cette prévision.

Exp. XVII. Le 25 Mars 1891 on inocule à un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique et à un lapin neuf, 2cc d'une culture de streptocoque dans du sérum de lapin. L'inoculation est pratiquée dans les veines.

Le témoin meurt le 29 Mars; l'autre survit; il est bien portant le 26 Avril.

Exp. XVIII. Le 13 Avril 1891 on inocule à un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique et à un lapin neuf, 1cc,5 d'une culture de streptocoque dans du sérum.

L'inoculation est pratiquée dans les veines.

Le témoin meurt le 20 Avril; l'autre survit; il est bien portant le 26 Avril.

D'autres expériences de mon laboratoire encore inédites confirment absolument cette interprétation. Charrin et Roger ont montré que l'injection au lapin du sérum sanguin de l'homme pneumonique, obtenu par saignée au moment de la défervescence ou sept jours après, rend le lapin réfractaire à l'inoculation du pneumocoque virulent et cela quatre jours et même onze jours après l'injection du sérum. D'autre part, Roger a démontré que le sang du lapin vacciné par le pneumocoque est bactéricide pour ce microbe, que le pneumocoque qui garde sa virulence quand on le cultive dans le sérum de lapin normal n'est plus capable de tuer ni de produire la maladie quand on le cultive dans le sérum de lapins vaccinés. Mes collaborateurs ont établi encore que si le bacille pyocyanique rend le sang du lapin bactéricide à la fois pour le bacille pyocyanique et pour le streptocoque, de même l'inoculation du streptocoque rend le sang du lapin bactéricide, à la fois pour le streptocoque et pour le bacille pyocyanique. Alors faisant la contre-partie de mes deux dernières expériences, ils établissent que le lapin vacciné par le streptocoque se trouve du même coup vacciné contre le bacille pyocyanique.

C'est aussi grâce à son état bactéricide que le sang d'animaux naturellement réfractaires peut renforcer la résistance d'un autre animal. Le sang de la grenouille laisse vivre et se développer la bactéridie, mais il l'atténue. Or Ogata et Jasuhara ont constaté que douze milligrammes et demi de ce sang injectés à une souris

de dix grammes, 72 heures avant ou 5 heures après l'inoculation de la bactéridie charbonneuse sauvent cette souris de l'infection.

Si l'immunité acquise résulte d'un état chimique des humeurs ou des tissus qui est défavorable à la végétation d'une bactérie, on comprend qu'en transportant dans un organisme vierge de toute maladie et nullement réfractaire, les humeurs bactéricides d'un autre animal, on crée par ce mélange un milieu qui, dans une certaine mesure, pourra être nuisible au développement de cette bactérie.

La première pensée qui se présente à l'esprit, c'est donc que si l'injection du sang d'un vacciné diminue la réceptivité, c'est grâce aux propriétés bactéricides de ce sang.

Transfusé, le sérum du sang de ces animaux emporte avec lui ses propriétés chimiques et doit les communiquer au sang non bactéricide dans lequel il se mélange. C'est en effet ce que démontrent les expériences suivantes.

Exp. XIX. Le 20 Janvier 1891 on saigne un lapin sain et un autre lapin vacciné depuis plus de 14 jours par la culture pyocyanique stérilisée. Le sang de chaque animal est recueilli dans un ballon et, le lendemain, les caillots s'étant rétractés, on décante les sérums et on les distribue de la façon suivante dans six tubes stérilisés.

Tubes	Quantité de sérum provenant	
	du lapin sain	du lapin vacciné
A	0	4 cc, 2
B	1 cc, 8	2 cc, 4
C	2 cc, 6	1 cc, 6
D	3 cc, 4	0 cc, 8
E	3 cc, 8	0 cc, 4
F	4 cc, 2	0

Chaque tube renfermant 4cc,2 de liquide, on ajoute à chacun 0 cc,02 d'une dilution au centième de culture pyocyanique vivante.

Les préparations étant terminées, les six tubes sont placés simultanément dans une étuve réglée à 38°, le 21 Janvrier à 4 heures.

Le 22 Janvier les tubes A, B, C sont absolument clairs; le tube D est légèrement trouble; le tube E l'est un peu plus; le tube F est opaque.

Le 23 Janvier le tube A est complétement clair; le tube F est trouble et brunâtre; dans les autres tubes le développement

s'est fa iten raison inverse de la quantité de sérum vacciné qu'ils contiennent.

Le 24 Janvier le développement commence à se faire dans le tube A; pour les autres tubes les différences existent comme la veille mais un peu moins accentués.

Exp. XX. Le 23 Janvier 1891 on recueille du sérum de lapin normal et du sérum de lapin vacciné par culture pyocyanique stérilisée. De chaque sérum on fait deux parts. Une part de chaque sérum est chauffé à 55⁰ pendant deux heures et les mêmes portions sont encore chauffées le lendemain pendant quatre heures à la même température. On distribue dans neuf tubes stérilisés les sérums chauffés et le sérum non chauffé du lapin vacciné, dans les proportions suivantes.

Tubes	Quantité de sérum provenant		
	du lapin neuf (sérum chauffé)	du lapin vacciné (sérum chauffé)	du lapin vacciné (sérum non chauffé)
A	o	o	4 cc
B	o	4 cc	o
C	4 cc	o	o
D	3 cc, 5	o	o cc, 5
E	3 cc	o	1 cc
F	2 cc, 5	o	1 cc, 5
G	o	3 cc, 5	o cc, 5
H	o	3 cc	1 cc
I	o	2 cc, 5	1 cc, 5

Chaque tube contient 4cc de liquide. On ajoute à chacun occ, 02 d'une dilution au centième de culture pyocyanique vivante et tous les tubes sont placés à l'étuve à 38⁰ le 24 Janvier.

Le 25 Janvier développement abondant dans le tube C; développement notable dans les tubes D, E et F. Tous les autres tubes sont très légèrement louches, mais il n'y a entre eux aucune différence.

Le 26 Janvier la culture est plus abondante encore dans le tube C qui a pris une belle coloration bleu verdâtre. Dans les tubes D, E et F, la végétation parait avoir augmenté; ils sont tous les trois colorés en brun sale. Le trouble et la coloration sont plus accentués dans le tube D, plus faibles dans le tube F.

Dans tous les autres tubes, la végétation est peu abondante, sans pigmentation; il est impossible de saisir des différences entre ces cinq tubes.

Le sérum du lapin vacciné s'est donc montré bactéricide, qu'il ait été ou non chauffé.

Ainsi le sang normal qui n'est pas bactéricide pour un microbe devient défavorable à ce microbe si on le mélange avec le sérum d'un animal vacciné et l'état bactéricide du mélange a une intensité proportionnelle à l'abondance du sérum de vacciné qui entre dans le mélange.

On sait que Nuttall et que Buchner ont démontré que le sérum bactéricide de certains animaux non vaccinés perd sa propriété bactéricide par le chauffage à 50^0 ou à 52^0. Ogata et Jasuhara ont vu que, après le chauffage à 45^0, le sang de grenouille ne préserve plus contre le charbon. Le même fait a été établi pour le sang des vaccinés par Fraenkel, par Behring.

De là cette opinion que la matière qui rend bactéricide le sang des vaccinés et peut-être celui de certains animaux sains est une substance albuminoïde. C'est ce que E. H. Hankin appelait globuline bactéricide[18]) protéïne défensive[19]), et c'est sur cette conception qu'il se fondait pour annoncer[20]) en Septembre 1890 à l'Association britannique pour l'avancement des sciences cette thérapeutique nouvelle par le sang des vaccinés dont nous voyons aujourd'hui les premières applications à l'homme. Il est revenu récemment sur le même sujet.[21])

J'ai voulu savoir par de nouveaux essais, si malgré un premier insuccès, je n'arriverais pas, à l'aide de la chaleur modérée à modifier l'état bactéricide du sang des animaux vaccinés.

Exp. XXI. Le 13 Février 1891 on distribue dans huit tubes, dans les proportions indiquées au tableau, du sérum de lapin sain et du sérum de lapin qui a subi la vaccination pyocyanique. Une portion de chaque sérum a été chauffée pendant six heures à 55^0.

---

18) A bacteria-killing Globulin. Proceedings of the Royal Society of London Mai 1890.

19) The conflict between the Organism and the Microbs: Part. 2 „On defensive Proteids". British medical Journal 12 Juillet 1890.

20) Indications of a Method of Curing infectious Diseases. British Assosiation for the Advancement of Sciences, Septembre 1890.

21) Cures for infectious Diseases. Brit. med. Journal 28 février 1891.

Ueber den schützenden Eiweisskörper der Ratte. Centralblatt für Bacteriologie Nr. 10. 1891.

Tubes	Quantité de sérum provenant de			
	lapin sain non chauffé	lapin sain chauffé	lapin vacciné non chauffé	lapin vacciné chauffé
A	0	0	3 cc	0
B	0	0	0	3 cc
C	3 cc	0	0	0
D	0	3 cc	0	0
E	1 cc, 5	0	1 cc, 5	0
F	2 cc, 25	0	0 cc, 75	0
G	2 cc, 63	0	0 cc, 37	0
H	2 cc, 81	0	0 cc, 19	0

Chaque tube renferme 3cc de liquide; on ajoute à chacun une goutte d'une dilution au centième de culture pyocyanique vivante et les huit tubes sont placés dans l'étuve.

Le lendemain on prépare quatre nouveaux tubes dans lesquels les sérums chauffés ont été maintenus à 55^0 pendant onze heures.

I renferme 3cc de sérum non chauffé de lapin sain
J „ 3cc „ „ chauffé de lapin sain
K „ 3cc „ „ non chauffé de lapin vacciné
L „ 3cc „ „ chauffé „ „

Ces tubes sont ensemencés comme les précédents et placés dans l'étuve.

Le 14 Février les tubes de la première série sont tous légèrement louches. A l'aide d'une aiguille de platine on prélève et on ensemence sur agar une très-minime particule de chacun de ces tubes, à l'exception des tubes C et D.

Le 15 Février le tube A est beaucoup moins développé que le tube C; le tube D est beaucoup plus développé que le tube C; le tube B est un peu plus développé que le tube A. En d'autres termes, chauffés ou non les sérums de vaccinés sont plus mauvais milieux de culture que les sérums d'animaux sains; mais les sérums chauffés sont meilleur milieu de culture que les sérums non chauffés, que ces derniers proviennent ou non d'animaux vaccinés. Ce qui parait également, c'est que la chaleur a une action destructive plus intense sur la matière bactéricide du sérum d'animal sain que sur la matière bactéricide du sérum d'animal vacciné.

Dans les tubes E F G H le développement s'est fait en raison inverse de la quantité de sérum vacciné que ces tubes renferment, faible dans le tube E, abondant dans le tube H.

Dans les cultures sur agar on remarque en A' (provenant du tube A) des colonies isolées peu nombreuses et incolores. En B' le développement s'est fait sous forme d'une large tache épaisse d'un vert foncé. En H' le développement est le même, avec la même coloration, mais la tache est un peu moins large. Sur les autres cultures, l'intensité de la végétation va en diminuant graduellement jusque dans E' qui n'a donné que des colonies isolées lesquelles présentent cependant une légère teinte verdâtre.

Le 16 Février le développement a marché dans tous les tubes et les différences sont moins sensibles. Elles restent encore très accusées entre A et C. Dans les tubes de la seconde serie I et J sont d'un bleu foncé, K et L ne sont que verdâtres.

Le 17 Février le développement est très abondant dans les tubes I et J dont la coloration bleue est encore plus intense. Le tube K est le moins développé, sa coloration reste verdâtre; le tube L est devenu bleu.

Si l'influence du chauffage n'apparaît pas dans l'avant dernière expérience, elle est évidente dans la dernière où l'on trouve encore la preuve que le sérum normal chauffé est meilleur milieu de culture que le sérum non chauffé. Nous trouvons dans cette dernière expérience un nouvel argument qui nous empêche d'assimiler à la vaccination la résistance conférée par l'injection du sang des réfractaires: la matière vraiment vaccinante résiste à une température de 115⁰; la matière dont la présence rend bactéricide le sang des vaccinés peut perdre son activité après un chauffage prolongé à 55⁰.

J'ai voulu voir si la chaleur en supprimant l'état bactéricide du sérum des vaccinés, ne lui enlèverait pas en même temps son pouvoir protecteur.

Exp. XXII. On prend du sérum d'un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique et on le chauffe pendant 11 heures à 55⁰.

Le 18 Mars 1891 on injecte dans le péritoine d'un lapin pesant 1930 gr. 30cc du sérum ainsi chauffé. Ce lapin a donc reçu par kilogr. 15cc,5 de sérum.

Le 19 Mars ce lapin est inoculé ainsi qu'un témoin; on leur injecte dans les veines 0cc,75 d'une culture pyocyanique virulente.

Le témoin est trouvé mort le 20 Mars à 9 heures du matin.

Le lapin qui a reçu le sérum chauffé succombe le 24 Mars à 9 heures du matin.

Le chauffage à 55⁰ ne semble donc pas avoir fait perdre au sérum son pouvoir protecteur. Mais nous avons vu par une des expériences précédentes que le chauffage à 55⁰ peut bien aussi ne pas faire perdre au sérum des animaux vaccinés contre la maladie

pyocyanique son pouvoir bactéricide. J'ai alors renouvelé l'expérience en maintenant le sérum pendant plusieurs heures à une température de 60° à 65°.

Exp. XXIII. Le 10 Avril 1891 on prend du sang à un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique depuis plus de 14 jours.

Le 11 Avril le sérum est décanté dans des tubes stérilisés.

Un de ces tubes est maintenu pendant 5 heures à une température de 60° à 65°.

Ce tube est ensemencé ainsi qu'un tube non chauffé avec 0cc,025 d'une dilution au $^1/_{100}$ d'une culture pyocyanique.

Le 12 Avril le tube chauffé est trouble et montre à l'examen microscopique, un grand nombre de bacilles, l'autre est clair et ne renferme que quelques rares microbes.

Les jours suivants, le développement s'accuse dans les deux tubes, mais il est toujours moins marqué dans le tube non chauffé; la coloration de ce tube reste jaune; l'autre est devenu brun verdâtre le 14 Avril.

Exp. XXIV. Le 11 Avril 1891 on prend du sang à un lapin vacciné depuis plus de 14 jours contre la maladie pyocyanique.

Le lendemain, le sérum est décanté et chauffé pendant 5 heures entre 60° et 65°.

Le 13 Avril on injecte dans le péritoine d'un lapin de 1880 gr. 22cc de ce sérum. Ce lapin a donc reçu par kilogr. 11cc,7 de sérum chauffé.

Le 15 Avril ce lapin est inoculé avec le bacille pyocyanique, ainsi qu'un témoin.

Le 17 Avril les deux animaux succombent à 9 heures du matin, à cinq minutes de distance.

L'analyse de mes expériences montre que 19 lapins ont été injectés avec les humeurs constituantes de lapins qui avaient été vaccinés depuis assez longtemps pour que leur sang fût bactéricide; 20 témoins ont été, en même temps que ces 19 lapins, inoculés avec les mêmes doses des mêmes cultures. Tous les témoins sont morts. Des 19 lapins injectés 7 ont reçu le sang en totalité, 12 ont reçu le sérum. Tous les lapins traités avec le sang sont morts, mais chez tous la survie a été plus longue que celle des témoins; si les témoins meurent en 24 heures, les lapins qui ont reçu le sang meurent en 105 heures.

Des 12 lapins injectés avec le sérum, 4 ont survécu; 7 sont morts mais avec une survie plus longue que celle des témoins: si les témoins mouraient en 24 heures, les lapins injectés avec le sérum mouraient en 77 heures; un seul est mort avant les témoins, c'est

l'animal qui avait reçu le sang bactéricide 22 jours avant l'inoculation.

Il est inutile, je pense, d'ajouter une réflexion à cette série de faits.

L'augmentation de la résistance des animaux auxquels on a injecté le sang d'un animal vacciné n'est pas une vaccination; elle n'est que le résultat de l'infusion dans le corps d'une substance bactéricide. Ce n'est plus une thérapeutique nouvelle, ce n'est qu'un nouveau mode de la thérapeutique antiseptique; seulement la substance antiseptique au lieu d'être fournie par le monde minéral ou par les artifices de la chimie, ou même par le règne végétal, est empruntée au règne animal.

Mais est-ce seulement à titre d'antiseptique ou de bactéricide que le sang de l'animal réfractaire préserve l'animal transfusé? La propriété singulière que Behring et Kitasato ont reconnue dans le sérum des lapins vaccinés contre le tétanos, et qui annihile les poisons bactériens, ne pourrait-elle pas intervenir?

L'addition de cinq parties de sérum de l'animal vacciné à une partie de la culture stérilisée du bacille tétanique, permet d'injecter à la souris trois cents fois la dose de cette culture qui était mortelle avant cette addition. J'ai voulu voir s'il en serait de même pour la maladie pyocyanique qui a servi à cette étude.

Exp. XXV. Le 21 Mars 1891 à 5 heures du soir on mélange 8cc. de sérum provenant d'un lapin vacciné contre la maladie pyocyanique avec 32cc d'une culture pyocyanique stérilisée.

Le lendemain matin à 9 heures, on injecte ce liquide, qui a été conservé à la glacière, dans les veines d'un lapin A pesant 1850 gr. Un lapin B du poids de 1880 gr. reçoit 32cc de la même culture pyocyanique stérilisée, mais non mélangée à du sérum.

Le lapin A succombe 1 heure après l'injection.

Le lapin B meurt le 28 Mars après avoir présenté de la diarrhée et de l'amaigrissement.

On voit que le sérum ne détruit pas le poison bactérien.

L'augmentation de toxicité observée dans cette expérience résulte sans doute de ce que, à la toxicité des produits bactériens s'est ajoutée la faible toxicité du sérum sanguin[22]). C'est cette action toxique du sérum qui m'a empêché d'adopter pour mon expérience les fortes proportions de sérum employées par Behring et Kitasato.

Ce qui est établi, c'est l'action protectrice du sérum des vaccinés.

---

[22]) J'ai établi que le sérum de lapin est toxique pour le lapin à la dose de 125cc par Kilogr. (Auto-intoxications dans les maladies).

Mais tout sérum est plus ou moins bactéricide et certains sérums normaux sont, à l'égard de certains microbes, bactéricides à un haut degré. Lubarsch, puis Charrin et Roger ont constaté ce fait paradoxal que parfois, les animaux naturellement réfractaires n'ont pas le sang bactéricide et que certains animaux ont cet état bactéricide du sérum alors qu'ils ne sont doués à aucun degré de l'immunité naturelle. Pour les essais de thérapeutique expérimentale avec le sang, si on veut le puiser chez des animaux non vaccinés, ce qu'on devra choisir, ce sera, non les espèces qui ont l'immunité naturelle, mais les espèces qui ont le sang bactéricide pour le microbe qu'il s'agit de combattre. Cette considération ne semble pas, jusqu'à ce jour, avoir préoccupé les expérimentateurs.

Personne ne sait, en effet, si le sérum du chien ou celui de la chèvre sont bactéricides plus que d'autres pour le bacille du tubercule de l'homme. D'ailleurs l'étude expérimentale préalable de cette question de thérapeutique est insuffisante à d'autres points de vue. La matière d'inoculation ne devrait pas être puisée dans des cultures souvent à peine virulentes. Le tubercule du faisan ne devrait pas être choisi pour des expériences qui visent des applications à la thérapeutique de la tuberculose humaine, puisque suivant toute apparence ce n'est pas le même bacille qui produit les deux maladies.

J'ai voulu aussi juger expérimentalement cette question de la curabilité de la tuberculose par le sang des réfractaires. Je me suis placé, non dans les meilleures conditions pour réussir, mais dans des conditions telles que, si j'avais réussi, j'aurais pu me dire encouragé à appliquer chez l'homme cette méthode de traitement. Le résultat, on va le voir, n'a pas été encourageant.

Exp. XXVI. Le 22 Décembre 1890 un cobaye qui avait été inoculé avec un fragment de poumon humain tuberculeux est mis à mort. On constate chez lui des lésions tuberculeuses, pulmonaires, ganglionnaires et hépatiques. Un fragment du foie tuberculeux est broyé en présence de l'eau, et des quantités égales de cette émulsion sont injectées sous la peau et dans le péritoine à sept cobayes.

D'autre part, le 13 Decembre 1890 on avait pris sur une chèvre du sang artériel dont le sérum est décanté le 15 Décembre et qui, à diverses reprises et en quantités variées, est injecté à cinq des cobayes, comme il est indiqué dans le tableau ci-dessous dans lequel sont notés la date de la mort et les résultats de l'autopsie. Les cobayes F et G sont les témoins, ils ont été inoculés mais non injectés avec le sérum de chèvre.

Cobayes	Dates des injection de sérum					Date de la mort	Résultats de l'autopsie
	15 Décembre	20 Décembre	23 Décembre	28 Décembre	5 Janvier		
A	4 cc	4 cc	3 cc	3 cc	o	30 Décembre.	Pas de tubercules.
B	4 cc	4 cc	3 cc	3 cc	3 cc	28 Janvier.	Tubercules du foie et des poumons.
C	o	o	3 cc	3 cc	3 cc	13 Janvier.	T. du foie et des poum. Pleurésie gauche.
D	o	o	3 cc	3 cc	3 cc	12 Février.	Tubercules du foie.
E	o	o	3 cc	3 cc	3 cc	5 Avril.	T. des ganglions et du foie avec cirrhose.
F	o	o	o	o	o	26 Janvier.	Tubercules de la rate.
G	o	o	o	o	o	27 Mars.	T. dans les ganglions, la rate et le foie.

Les cobayes A et B ont reçu le sérum avant l'inoculation, à titre de préservatif; et après l'inoculation, à titre de médicament. L'un des deux est mort non tuberculeux, vraisemblablement intoxiqué par le sérum[23]), l'autre est mort tuberculeux. Dans l'ensemble, la maladie inoculée a été plus grave et plus rapidement mortelle chez les cobayes traités que chez les témoins.

Quoique placé dans des conditions infiniment plus favorables, puisqu'ils employaient des cultures et en particulier des cultures de la tuberculose aviaire, et puisqu'ils avaient fait choix du lapin, animal moins réfractaire que le cobaye, Héricourt et Richet me semblent n'avoir pas en plus de succès; malgré les différences du début qui étaient encourageantes, témoins et transfusés finissent par mourir tuberculeux.

Je conclus:

Le sang bactéricide à l'égard d'un microbe exerce réellement

[23]) Ce qui me confirme dans cette opinion c'est que deux autres cobayes injectés à la même époque avec le même sérum, mais non inoculés, sont morts. L'un qui avait reçu 6cc en une seule fois est mort le troisième jour; l'autre qui avait reçu 8cc en deux foïs est mort le lendemain de la seconde injection.

une influence favorable et même curative sur la maladie causée par ce microbe; ce sang bactéricide a une action plus active si on le prend chez les animaux vaccinés;

L'état réfractaire d'une espèce animale n'autorise pas à penser que le sang de cette espèce exercera une action favorable;

Cette action favorable diffère radicalement du mécanisme de la vaccination;

Elle n'est qu'un mode nouveau de l'antisepsie générale.

L'application à l'homme de l'hémothérapie serait prématurée, l'heure présente est réservée à la recherche; c'est dans le laboratoire que la question doit être poursuivie avant d'être transportée dans la thérapeutique humaine.

Paris, 17 Mars 1891.

Bouchard

Ueber die experimentelle Immunität gegen den Tetanus

von

Prof. Guido Tizzoni

von der Königlichen Universität zu Bologna.



Die Frage der natürlichen und der künstlichen Immunität gegen die Infektionskrankheiten hat seit langer Zeit die Aufmerksamkeit und den Eifer der Gelehrten auf sich gelenkt.

Wenn es früher immerhin möglich war, sehr wichtige Daten für die Geschichte der Immunität hinsichtlich der verschiedenen Infektionskrankheiten zu sammeln, über ihre Zeitdauer, über die Bedingungen, welche sie beeinflussen können, sowie über die Möglichkeit, sie künstlich durch Schutzimpfung zu erzeugen, so konnte man doch nur wenige Schlüsse machen hinsichtlich des eigentlichen Grundes ihrer Existenz, bevor die Bakteriologie uns die Ursachen der Infektionskrankheiten klarlegte und uns ermöglichte, dieselben sowohl im Reagensglas als an Thieren mit der strengsten experimentellen Genauigkeit zu studiren.

Nachdem sich der Forschung dieser neue Weg eröffnet, bezweckten die Untersuchungen über die Mittel und den Mechanismus der Vertheidigung des Körpers gegen die spezifischen Krankheitserreger zuerst, im Allgemeinen das Verhalten der verschiedenen Bakterien im Thierkörper festzustellen. Diese Untersuchungen führten dann zu dem Schluss, dass in der Zerstörung der pathogenen Bakterien in den Geweben und im Blute der hauptsächliche Selbstschutz des Körpers gegen den grössten Theil der Infektionserreger liege, während man uneinig blieb und noch heute streitet über den Mechanismus dieser Zerstörung. Denn nach der Ansicht von Metschnikoff und seiner Schule wäre dies das Werk der Phagocyten, während Fodor, Nuttal, Nissen, Buchner und mit ihnen die Mehrzahl der modernen Pathologen sie auf die keim-

tödtende Wirkung der Körpersäfte beziehen, sei es des Blutserums, sei es der interstitiellen Gewebsflüssigkeit.

Nach erlangter Kenntniss dieser Thatsachen hinsichtlich des Mechanismus, welcher die Zerstörung der Bakterien im Körper bewirkt, war es dann natürlich, dass sie ihren Einfluss fühlbar machten auf die Auffassung des Phänomens der Immunität und noch weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand veranlassten. So suchte die Schule Metschnikoffs den schon früher vertretenen Gedanken zu stützen, dass die Immunität das Resultat der Wirkung der Gewebszellen sei, indem man besonders die Phagocyten als diejenigen bezeichnete, welchen speziell jene Wirkung zukäme.

Andere hingegen suchten wieder durch neuere Untersuchungen zu beweisen, dass man die Immunität auf besondere Eigenschaften der Säfte des Organismus zurückführen müsse, was zuerst wie eine Rückkehr zur Humoralpathologie bei diesem Gegenstande aussehen konnte.

Von diesen neuesten Untersuchungen will ich hier die hauptsächlichsten Ergebnisse anführen, sowohl wegen ihrer Wichtigkeit für die gegenwärtige Frage, als auch wegen ihrer engen Beziehungen zu meinen eigenen Untersuchungen.

Die ersten Nachforschungen über den Einfluss des Blutserums auf die Immunität beziehen sich im allgemeinen auf septische Infektionen, bei welchen eben die Kenntnisse, die man über die keimtödtende Wirkung des Blutserums gegen die betreffenden Bakterien erworben hatte, mehr direkt auf die Erklärung jener Erscheinung angewandt werden konnte. Erst später hat man diese Auffassung von der Immunität auf diejenigen Krankheiten ausdehnen können, welche ächte Intoxikationen mit von Bakterien erzeugten Giften oder Enzymen sind, die aus lokalen Infektionsherden resorbirt werden, nämlich als die sehr interessante Thatsache entdeckt wurde, dass das Blutserum der immunen Thiere, unabhängig von der erwähnten bakterientödtenden Wirkung, noch die Eigenschaft besitzt, die giftigen Produkte derselben Bakterien unschädlich zu machen.

Behring[1]) ist der erste gewesen, welcher die Beziehung aufgestellt hat zwischen der Immunität der Ratte gegen Anthrax und der starken keimtödtenden Kraft, welche das Blut dieser Thiere gegen den Milzbrandbacillus zeigt.

Später haben Charrin & Roger[2]) in analoger Weise gezeigt,

---

[1]) Behring, Ueber die Immunität von Ratten gegen Milzbrand; Centralblatt für klin. Medizin 1888 Nr. 38.

[2]) Charrin et Roger, Action du sérum des animaux malades ou vaccinés sur les microbes pathogènes. Comptes rendus des séances de la société de biologie 4. Nov. 1889. — Charrin, Évolution des microbes chez les animaux vaccinés. Ibid. 26. ap. 1890. — Roger, Contribution à l'étude de l'immunité acquise.

dass das Blut von Kaninchen, welche künstlich gegen die Infektion mit dem Bacillus des blauen Eiters immun gemacht worden sind, eine keimtödtende Kraft gegenüber diesem Bacillus erlangt; Behring und Nissen[3]) zeigten, dass das Blut der Meerschweinchen, welche gegen den Vibrio Metschnikowi immun gemacht sind, diesen Mikroorganismus tödtet.

Später haben Ogata und Jasuhara[4]), indem sie die Frage der Beziehung der natürlichen Immunität gegen den Milzbrand und der keimtödtenden Kraft des Blutes ausführlicher und an verschiedenen Thierarten studirt haben, das Prinzip fester begründet, dass die Immunität von besonderen Eigenschaften des Blutserums abhängt.

Soviel weiss man also bis jetzt über die Betheiligung des Blutserums mit seiner keimtödtenden Eigenschaft an der Immunität.

Rücksichtlich der eigenen antitoxischen Wirkung des Bluts besitzen wir nur die Untersuchungen von Behring und Kitasato[5]), welche gezeigt haben, dass das Blut, resp. das Blutserum der natürlich und künstlich gegen Diphtherie immunen Thiere, sowie dasjenige eines gegen den Tetanus immun gemachten Kaninchens die Eigenschaft hat, im Reagenzglase und im Thierkörper die Wirkung der toxischen Produkte der Bakterien jener Infektionskrankheiten aufzuheben.

Alle obenerwähnten Arbeiten, welche darauf hinzielten, den Mechanismus der Immunität zu erklären, erhielten ferner eine glänzende Bestätigung und gleichzeitig eine sehr nützliche Anwendung durch andere, ebenfalls sehr interessante Untersuchungen, welche die Möglichkeit erwiesen haben, die natürliche oder künstlich erworbene Immunität eines Thieres für eine gegebene Infektionsform auf andere für letztere empfängliche zu übertragen, mittels Ueberimpfung von Blut oder Blutserum von den ersteren auf die letzteren.

So ist es fast gleichzeitig Babes und Lepp[6]) mehrmals gelungen, auf Hunde die Immunität gegen die Tollwuth zu übertragen, indem sie ihnen das Blut anderer durch Schutzimpfung gegen jene Krankheit

---

[3]) Behring u. Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Ein Beitrag zur Immunitätsfrage. Zeitschr. für Hygiene, Bd. VIII, pag. 412 sqq. 1890.

[4]) Ogata u. Jasuhara, Ueber die Einflüsse einiger Thierblutarten auf Milzbrandbacillen. Bericht der mediz. Fakultät der Kaiserl. Japanischen Universität Tokio Juli 1890; Deutsche med. Wochenschrift Nr. 49—50, 4. u. 11. Dez. 1890.

[5]) Behring u. Kitasato, Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Deutsche mediz. Wochenschrift Nr. 49, 4. Dez. 1890.

[6]) Babeş et Lepp, Récherches sur la vaccination antirabique; Annales de l'Institut Pasteur; No. 7 pag. 384 sqq. 1889.

widerstandskräftig gemachter Hunde injizirten, und Ogata & Jasuhara[7]), Immunität gegen Anthrax zu erzeugen vermittels Injektion des Blutes gegen Milzbrand von Natur immuner Thiere.

Zuletzt ist es dann noch Behring und Kitasato[8]) gelungen, auf Ratten mittels Einimpfung von Serum aus einem Kaninchen, welches sie künstlich gegen den Tetanus immun gemacht hatten, die Immunität gegen diese Krankheit, sowie Straus, Chambon und Ménard[9]), die Immunität gegen die Kuhpocken mittels Transfusion von 4—6 kg Blut von Kälbern auf der Höhe der Pockeneruption auf gesunde Kälber zu übertragen.

Schliesslich haben diese Untersuchungen, abgesehen von ihren auf die Prophylaxe der Infektionskranheiten bezüglichen Anwendungen, auch zu sehr wichtigen Detailstudien geführt, welche die Grundlage für eine rationelle Therapie jener Krankheiten feststellten. Denn Ogata und Jasuhara ist es gelungen, durch Injektionen kleiner Blutmengen immuner Thiere, welche 5 Stunden nach der Einspritzung von Anthraxbacillen ausgeführt wurden, nicht nur Immunität zu erzeugen, sondern beim Milzbrand der Ratten sogar Heilung zu bewirken; Behring und Kitasato gelangten dahin, den Tetanus bei den Ratten zu heilen, selbst wenn derselbe schon weit fortgeschritten war, mittels endoperitonealer Injektion von Blutserum aus dem vorher für jene Krankheit immun gemachten Kaninchen.

In der Absicht, Spezialuntersuchungen über die Immunität vorzunehmen, habe ich unter den verschiedenen Infektionskrankheiten den Tetanus aus folgenden Gründen gewählt. Vor allen sollten diese Arbeiten die zahlreichen, von mir und meinen Schülern über diese Krankheit bereits gemachten Untersuchungen vervollständigen. Weiterhin eignet sich diese Krankheit sehr gut zur Untersuchung, als Typus jener zahlreichen Klasse von Infektionen, welche als Grund der funktionellen Störung selbst eine Intoxikation haben, also die Wirkung einer in einem lokalisirten Krankheitsherd erzeugten toxischen Substanz auf den Gasammtorganismus. Endlich schien es mir, dass trotz der bisher bekannt gewordenen und oben erwähnten Arbeiten und Thatsachen 'die Immunität gegen Tetanus noch in mancher Hinsicht näheres Eingehen verdiene; unter andern z. B., um die Art und Weise besser zu präzisiren, wie man bei Thieren Immunität gegen Tetanus erzeugen kann, und um dieselbe sodann der bekannten Art bei andern Infektionen gegenüberstellen zu können; dann, um aus dem Blutserum jene Substanz zu isoliren,

---

[7]) Ogata u. Jasuhara l. c.

[8]) Behring u. Kitasato l. c.

[9]) Straus, Chambon et Ménard, Récherches expérimentales sur la vaccine chez le veau. La semaine médicale, No. 57 1890.

welcher es seine antitoxische Wirkung verdankt und deren Natur und Eigenschaften zu bestimmen; ferner, um zu prüfen, ob diese, ausser im Blut, auch in den Geweben und Organen existirt; schliesslich, um zu sehen, ob die antitoxische Substanz bei den verschiedenen Thierspezies, welche für die betr. Infektion verschieden empfänglich sind, gleich oder verschieden ist, und so dazu zu gelangen, einen Schluss auf ihre Bildungsweise zu ziehen.

Alle diese Untersuchungen habe ich unter der thatkräftigen Mitarbeit meines wackeren Assistenten Frl. Dr. Giuseppina Cattani ausgeführt.

Ich will diese Arbeit, welcher auch ihr Werth sein mag, bei Gelegenheit seines 70. Geburtstages meinem berühmten und verehrten Lehrer R. Virchow widmen, welchem ausser dem Gefühle tiefer Bewunderung, das alle Männer der Wissenschaft für den Begründer der modernen Pathologie hegen, mich noch die Anhänglichkeit und Dankbarkeit des Schülers verbindet.

I.

Nachdem ich in früheren Untersuchungen die morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften des Tetanusbazillus im reinen Zustande studirt hatte, Versuche über seine pathogene Wirkung an verschiedenen Thierarten, auch hinsichtlich des Weges seiner Einführung in den Körper[10]) angestellt, und nachdem ich seine Widerstandsfähigkeit gegen chemische und physikalische Agentien[11]) und sein Verhalten in der Aussenwelt[12]) studirt hatte, habe ich mich noch damit beschäftigt, die von diesem Bakterium erzeugte

---

[10]) Tizzoni e Cattani, Ricerche batteriologiche sul tetano; letta alla R. Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 5 apr. 1889. Riforma medica, maggio 1889.

Ibid., Sui caratteri morfologici del bacillo di Nicolaier-Rosenbach; letta alla R. Accademia di Medicina di Torino nella seduta del 24 maggio 89. Riforma medica maggio 1889.

Ibid., Ricerche sulla etiologia del tetano. Riforma medica, 18 giugno 89, No. 142.

Ibid., Ulteriori ricerche sul tetano. Riforma medica 26 giugno 89, No. 148.

Ibid., Sulla diffusione del virus tetanico nell'organismo. Riforma medica 12 luglio 1889 No. 162.

[11]) Tizzoni, Cattani e Baquis, Bakteriologische Untersuchungen über den Tetanus. Beiträge zur pathol. Anatomie Bd. VIII.

Tizzoni e Cattani, Ueber die Widerstandsfähigkeit von Tetanusbacillen gegen physikalische und chemische Einflüsse. Arch. f. exp. Pathologie Bd. XXVIII pag. 41 sqq. 1890.

[12]) R. Schwarz, Sulla maniera di comportarsi del virus tetanico nelle acque. Arch. per le scienze mediche Vol. XV.

R. Schwarz, Sulla diffusione delle spore del tetano per mezzo dell'aria. Arch. per le scienze mediche Vol. XV.

toxische Substanz rein zu isoliren.[13]) Hinsichtlich dieses letzten Punktes stellte ich genau die geeignetste Art fest, diese toxische Substanz aus den filtrirten Tetanuskulturen zu extrahiren, ihre leichte Zersetzlichkeit bei der Fällung mit Alkohol, überhaupt alle ihre Eigenschaften, indem ich aus denselben schloss, dass sie zu den Enzymen gehört.

Gleichzeitig ist in meinem Institut gezeigt worden, dass im Thierkörper diese toxische Substanz speziell im Nervensystem sich allmälig fortpflanzt und lokalisirt, das daher für gesunde Thiere zum Gift wird, und dass der geringe Antheil dieses Giftes, welcher vom Blut aufgenommen wird, durch die Nieren wieder ausgeschieden wird.

Nach Feststellung dieser Thatsachen habe ich, vor dem Uebergange zu den beabsichtigten neuen Untersuchungen über Immunität gegen Tetanus, den Grad der Giftigkeit der Kulturen bestimmen wollen, welche mir zu meinen Versuchen dienen sollten.

Die von mir angewandten Kulturen waren Reinkulturen von Tetanusbacillen auf Gelatine, welche unter Wasserstoff bei einer Temperatur von 37° C. im Thermostaten zur Entwicklung gebracht, dann durch den Chamberlandfilter filtrirt und im Vacuum bei einer Temp. von 40° C. bis auf ein Drittel ihres ursprünglichen Volums eingeengt worden waren. Hinsichtlich des Grades ihrer Giftigkeit ergaben sich bei den verschiedenen Thierarten die folgenden Resultate:

Die subkutane Einverleibung (deren ich mich bei meinen Untersuchungen über die Immunität gegen den Tetanus stets bedient habe) von 1 Tropfen filtrirter Kultur ergab bei einem Kaninchen von 1,300 bis 1,500 kg Körpergewicht nach 20 Stunden die ersten tetanischen Erscheinungen an der Einimpfungstelle, nach 30 Stunden das allgemeine und vollständige Bild des Tetanus und nach 36—48 Stunden den Tod.

Die subkutane Einspritzung von $^1/_{10}$ Tropfen derselben Kultur ergab bei einem Kaninchen gleichfalls von 1,300 kg Körpergewicht lokale Erscheinungen von Tetanns an der Impfstelle wiederum nach 20 Stunden, und den Tod unter dem characteristischen Bilde des experimentellen Tetanus in der 71. Stunde des Versuches. Wenn weiterhin die Injektion der filtrirten Kultur direkt in einen Nervenstamm stattfand, dann genügten, wie ich in einer andern Ar-

---

G. Bombicci, Sulla resistenza alla putrefazione del virus tetanico. Arch. per le scienze mediche Vol. XV.

L. Bombicci, Sulla disinfezione degli ambienti infetti di virus tetanico. Lo Sperimentale. Anno 1891, fasc. 1°.

[13]) Tizzoni e Cattani, Untersuchungen über das Tetanusgift. Archiv für exp. Pathologie Bd. XXVII pag. 432 sqq. 1890.

beit gezeigt habe, geradezu unendlich kleine Mengen, um bei dem Kaninchen das Gesammtbild des Tetanus und in kurzer Zeit den Tod zu erzeugen.

Bei der grossen weissen Ratte verursachte die subkutane Injektion von einem Tropfen filtrirter Kultur den Tod unter den acutesten Erscheinungen des Tetanus in 18—20 Stunden; diejenige von $^1/_{20}$ Tropfen derselben Kultur erzeugte nach 19 Stunden die ersten Erscheinungen, nach 48 Stunden das vollständige Symptomenbild des Tetanus und den Tod des Thieres nach 55 Stunden.

Bei der weissen Hausmaus rief die subcutane Einspritzung von $^1/_{50}$ Tropfen derselben Kultur die ersten Symptome des Tetanus nach 17 Stunden und den Tod in 32 Stunden hervor.

Nach Kenntnissnahme dieser Thatsachen, welche, wie gesagt, von der Giftigkeit meiner Kulturen einen Begriff geben und als Vergleichsgrösse für die in den Untersuchungen über Immunität zu erhaltenden Ergebnisse dienen sollten, habe ich bei den letzteren zuerst die Wirkung verschiedener chemischer Körper auf das Tetanusgift im Reagensglase studiren wollen, um dann zu sehen, ob diejenigen, welche unter diesen Umständen seine Giftigkeit aufzuheben vermochten, mit Erfolg würden angewandt werden können, um den Tetanus im Thierversuch zu verhüten oder zu heilen.

Die in dieser Hinsicht geprüften Substanzen waren äusserst zahlreich, aber alle diese, einschliesslich selbst derjenigen, welche in der Kultur einen reichlichen Niederschlag geben, wie Silbernitrat, Sublimat, Jodwasserstoffsäure u. s. w. verändern selbst nach langer Berührung (24 Std.) die Giftigkeit der filtrirten Tetanuskulturen in keiner Weise.

Die einzigen Substanzen, an welchen ich die Fähigkeit gefunden habe, die Toxizität der Tetanuskulturen im Glase zu vernichten, sind die Karbolsäure, das Chlorwasser und das Jodtrichlorid.

Frisch bereitetes Chlorwasser und Jodtrichlorid in 2prozentiger wässeriger Lösung, bei meinen Versuchen 24 Stunden lang mit der gleichen Menge filtrirter Gelatine-Tetanuskultur in Berührung gelassen, machen letztere vollständig unschädlich.

Karbolsäure in 5prozentiger Lösung mit dem gleichen Volumen filtrirter Tetanuskultur vermischt, beraubt dieselbe ihrer Giftigkeit in verhältnissmässig kurzer Zeit, z. B. 3 Stunden, während dagegen schwächere, etwa 3—4 prozentige Lösungen nicht einmal in 24 Stunden die Giftigkeit der Kulturen aufheben.

Doch keine dieser drei Substanzen vermochte bei wiederholter subcutaner Injektion an Ratten und Kaninchen, sei es vor, sei es

[11]) A. Bruschettini, Sulla diffusione nell'organismo del veleno del tetano. Riforma medica, ottobre 1890.

nach der Injektion von virulenten oder filtrirten Tetanuskulturen, bei diesen Thieren die Entwickelung des Tetanus zu hemmen. Das Jodtrichlorid in 2 prozentiger wässeriger Lösung wurde bei diesen Versuchen unter die Haut des Rückens gespritzt in der Menge von 2 ccm, und diese Injektion wurde an 4 Tagen nacheinander wiederholt, bis $3^1/_2$ Stunden nach der letzten Injektion unter die Haut des Oberschenkels $^1/_3$ ccm. filtrirter Tetanuskultur eingespritzt wurde.

Kaum zeigten sich die Erscheinungen des Tetanus, so wurde an derselben Stelle, wo das Gift injizirt worden war, etwa 6 Stunden später, eine Injektion von 3 ccm einer 3 prozentigen Lösung von Jodtrichlorid gemacht, aber ohne jeden Erfolg, ja ohne dass es auch nur gelang, das Fortschreiten des Krankheitsbildes zu verlangsamen.

Selbst wenn 2 prozentige Jodtrichloridlösung in der Menge von 5 ccm auf einmal injicirt und diese Injektion unmittelbar vor oder sofort nach und an derselben Stelle wie diejenige von kaum einem Tropfen filtrirter Tetanuskultur gemacht wurde, so gelang es doch nicht, bei den Thieren die Entwickelung des Tetanus und den Tod zu hindern.

Von den oben schon berichteten Thatsachen mache ich besonders auf diejenige aufmerksam, dass gewisse Substanzen, bei welchen ich eine starke desinficirende Kraft gegenüber den Sporen des Tetanus gefunden habe, wie Silbernitrat, Sublimat u. s. w. gar keine Einwirkung auf die toxische Substanz des Tetanus selbst äussern.

Ausserdem will ich noch hervorheben, dass die experimentellen Ergebnisse durchaus nicht zur Anwendung von Karbolsäureinjektionen beim Menschen in der neuerdings vorgeschlagenen und in verschiedenen Fällen mit Glück versuchten Therapie des Tetanus ermuthigen.

Was weiterhin die Verschiedenheit der von mir und der von Behring und Kitasato erhaltenen Resultate über das Immunisirungsvermögen des Jodtrichlorids anbetrifft, so können diese vielleicht in ganz kleinen Verschiedenheiten der Versuchsbedingungen liegen, über welche, was Behring und Kitasato angeht, genauere Details bisher nicht bekannt geworden sind.

Aus demselben Grunde ist es vor der Hand unmöglich, zu beurtheilen, ob bei diesem Versuch von Behring und Kitasato, was sehr interessant wäre, die Immunisirung des Thieres direkt durch eine ganz einfache Chemikalie erreicht worden ist, oder ob nicht vielmehr dieser chemische Stoff, weil er an derselben Stelle und kurz nach der Tetanuskultur injicirt wurde, nur auf diese Kultur eingewirkt hat, indem er ihre Giftigkeit verminderte, ebenso wie chemische und physikalische Agentien ausserhalb des Organismus wirken können.

II.

Nachdem während dieser meiner Untersuchungen die Arbeit von Behring und Kitasato erschienen war über die Uebertragung der Immunität gegen den Tetanus auf die Mäuse vermittels des Blutes, resp. des Blutserums eines durch subcutane Injektion von Jodtrichlorid künstlich immun gemachten Kaninchens, habe ich die mir gestellte Frage auch von diesem neuen Gesichtspunkte aus studiren wollen, und dies um so mehr, als ich zu jener Zeit gerade Thiere besass, welche durch lange Vorbehandlung gegen den Tetanus absolut refractär geworden waren.

In dieser Hinsicht werde ich meine Beobachtungen in zwei Reihen theilen; in der ersten vereinige ich jene am Blutserum solcher Thiere, welche an und für sich, von Natur, gegen Tetanus relativ geschützt sind; in der anderen dagegen die Versuche am Blutserum jener Thiere, welche für diese Infektionskrankheit am meisten empfänglich sind. Zur ersten Klasse gehören die Taube und der Hund, zur zweiten Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten und Mäuse.

Ich hatte zuerst in einer anderen Arbeit gezeigt[15]), dass die Taube, wenn auch nicht absolut immun gegen das Virus resp. das Gift des Tetanus genannt werden kann, so doch sowohl dem einen als dem andern gegenüber einen ziemlich hohen Grad der Immunität zeigt.

Diese Thatsache fand dann ihre Bestätigung durch die Beobachtungen von Kitt[16]) und diejenigen der Mehrzahl der Pathologen, welche sich mit dieser Frage näher beschäftigt haben, ausser vielleicht Babeș und Pușcariu[17]), welche auch bei der Taube mit nicht sehr grossen Mengen Kultur das vollständige Bild des experimentellen Tetanus und den Tod erhalten haben wollen.

In Betreff des Hundes hatte ich dann in meinen vorhergehenden Untersuchungen[18]) gezeigt, dass dieses Thier gegen den Tetanus nicht vollkommen refractär ist, wie man früher geglaubt hatte, weil dasselbe sich eine derartige Infektion zuziehen und daran sterben kann, wenn die injizirte Menge Tetanuskultur ziemlich gross ist.

Um diese mehr als andere gegen die Tetanusinfektion widerstandskräftigen Thiere vollends immun zu machen, habe ich mich einer zu eben demselben Zwecke bei vielen anderen Infektions-

---

[15]) Tizzoni, Cattani e Baquis, Bakteriologische Untersuchungen über den Tetanus l. c.

[16]) Kitt, Ueber Tetanusimpfung bei Hausthieren. Centralblatt f. Bakteriologie etc. Bd. VII Nr. 10, 1890.

[17]) Babeș u. Pușcariu, Versuche über Tetanus. Centralblatt f. Bakteriologie etc. Bd. VIII Nr. 3, 1890.

[18]) Tizzoni, Cattani e Baquis l. c.

krankheiten benutzten Methode bedient, nämlich der wiederholten Einimpfung allmälich steigender Kulturmengen, ausgehend von einer recht kleinen Anfangsmenge. Diese Methode war vor mir auch für den Tetanus beim Hund von Parietti[19]) im hygienischen Institut der Universität Pavia mit gutem Erfolg versucht worden.

Nach Injektion am Flügelgrunde einer Taube von ca. $^1/_3$ ccm heimfreier Kultur, oder bacillenhaltiger und stark virulenter Kultur in Kaninchenblut, zeigt nach Ablauf von 2—3 Tagen das Thier einen mässigen Grad von Steifheit im injicirten Flügel, welcher ganz gesenkt bleibt, wenn das Thier geht, und für den Flug keine wirksamen Bewegungen mehr machen kann. Zu diesen Erscheinungen gesellt sich häufig ein allgemeiner Tremor, besonders wenn das Thier erregt wird, und wenn die injicirte Kulturmenge ziemlich gross ist, dehnt sich die erwähnte Steifheit vom Flügel auf das Bein derselben Seite aus; wird es dann gezwungen, zu laufen, so fällt es schliesslich, wenn es sich auch mit dem Flügel zu stützen sucht, auf die Seite, wo die Injektion gemacht wurde.

Uebrigens lassen nach einigen Tagen die eben beschriebenen Tetanussymptome allmählich nach und verschwinden schliesslich ganz und gar.

Bei zwei- bis dreimaliger Wiederholung der Einimpfung von Tetanuskultur in Zwischenräumen von 15—30 Tagen, zeigen sich jedesmal mildere lokale Symptome, bis das Thier überhaupt von diesen Impfungen keine Wirkung verspürt.

Die Immunität, welche man auf solche Weise bei der Taube zu erzeugen im Stande ist, ist nicht von langer Dauer. So habe ich, zum Beispiel, gefunden, dass 6 Monate nach der letzten Injektion von Tetanuskultur, dieses Thier auf eine erneute Einspritzung derselben Kultur wieder, wenn auch schwach, reagirte.

Nach dieser Methode hatte ich zwei Tauben immun gemacht, welche nunmehr seit Juli 1889 gegen Tetanus vollständig refraktär geworden waren und, ohne irgend welche Folgen zu verspüren, eine grosse Menge sehr virulenter Tetanuskultur, filtrirte oder nicht filtrirte, vertrugen ($^1/_2$ ccm filtrirte, $^1/_3$ ccm virulente Kultur).

Was den Hund betrifft, so besass ich einen, an welchem ich seit langer Zeit Versuche anstellte und welchen ich mittelst oft wiederholter allmählich steigender Injektionen von Kulturen des Nicolaier'-schen Bacillus gegen den Tetanus vollständig immun gemacht hatte.

Die erste Einimpfung bei diesem Hunde hatte ich am 11. März 1890 mit $^1/_2$ ccm Tetanuskultur vollzogen, von welcher ich durch

[19]) Parietti, Sulla immunità verso il virus tetanico conferita sperimentalmente ai cani. Letta all'Accad. med.-chirurg. di Pavia il 6 luglio 1889. Riforma medica No. 202, 30 apr. 89.

meine vorhergegangenen Untersuchungen wusste, dass sie sehr virulent sei, bedeutend virulenter, als entsprechende Gelatinekulturen, indem sie nämlich in Kaninchenblut zur Entwickelung gebracht worden war. Auf diese Impfung hin zeigte das Thier auch nur eine eben unterscheidbare Steifheit an dem geimpften Gliede, welche übrigens in 13 Tagen sich vollständig wieder verlor.

Am 15. Mai wiederhole ich die Impfung an derselben Stelle mit $^1/_2$ ccm alter, sehr virulenter Kultur und erhalte durch dieselbe nur eine noch sehr viel leichtere Steifigkeit des behandelten Beins als die bei dem vorhergehenden Versuch erhaltene, welche auch nach Verlauf von 5 Tagen kaum mehr zu erkennen war.

Am 13. Juni wird immer an derselben Stelle eine Injektion von $1^1/_2$ ccm sehr virulenter Kultur ausgeführt, welche nur einige fibrilläre Zuckungen in den der geimpften Stelle entsprechenden Muskeln hervorruft.

Am 15. Juli vierte Injektion von 7 ccm sehr virulenter Gelatinekultur: ohne jede lokale oder allgemeine Reaktion.

Am 6. Dezember fünfte Injektion von 6 ccm äusserst giftiger Kaninchenblutkultur; auf diese hin zeigte das Thier einige fibrilläre Zuckungen in den Muskeln des behandelten Glied.

Am 2. Januar 1891 sechste Injektion von 6 ccm sehr virulenter Kaninchenblut-Tetanuskultur, welche in der Menge von 2 ccm in 9 Tagen einen ebenso grossen Hund getödtet hatte.

Am 21. Februar siebente Injektion von 10 ccm höchst virulenter Tetanuskultur auf Gelatine unter Wasserstoff. Bei diesem wie bei dem vorhergehenden Versuch keine Spur von Wirkung.

Am 25. März achte Injektion von 12 ccm Gelatine-Tetanuskultur, wieder ohne Wirkung.

Von diesem Thiere wurde Blut zu Versuchen entnommen am 7. Dezember in kleiner Menge und nur, um zu untersuchen, ob dasselbe schon immun machende Wirkung zeige, dann am 21. und 30. Dezember 1890, am 24. Februar 1891; und am 4. April 1891 wurde das Thier getödtet durch Blutentziehung.

Das Blut wurde stets in absoluter Reinheit entnommen und in sterilisirten Gefässen gesammelt.

Die mit dem Blute dieses Hundes erreichten Resultate sind sämmtlich genau die gleichen, wie die mit dem Blute immuner Tauben erhaltenen, weshalb ich beide zusammen besprechen kann.

Das Blutserum dieser Thiere hat, mit filtrirter Tetanuskultur in Berührung gebracht, die Fähigkeit, die Giftigkeit derselben vollständig aufzuheben, auch wenn die Serummenge sehr klein ist (1—2 Tropfen z. B. auf $^1/_2$ ccm Kultur) und die Berührung sehr kurzdauernd. Die Unschädlichkeit der so behandelten Kulturen wurde

von mir durch wiederholte Versuche an der weissen Ratte und am Kaninchen nachgewiesen.

Dagegen veränderte das Blutserum eines nicht geimpften Hundes auch in grosser Menge und nach langer Berührung die toxische Eigenschaft der filtrirten Tetanuskulturen nicht im geringsten.

Die subkutane Injektion einer kleinen Quantität Blutserum des immunen Hundes vermag die Immunität gegen den Tetanus für einige Zeit auf andere Hunde zu übertragen, selbst wenn man diesen dann eine für nicht vorbehandelte Hunde sicher tödtliche Menge Kultur einspritzt.

Die weissen Ratten werden durch die subkutane oder endoperitoneale Injektion kleiner Mengen Blutserum vom immunen Hunde oder der immunen Taube ($^1/_2$ ccm) refractär gegen die Wirkung virulenter oder filtrirter Tetanuskulturen, selbst wenn man sie zu wiederholten Malen in verschiedenen Zwischenräumen und in grösseren Dosen injiciert, als diejenigen, welche nach der gemachten Erfahrung genügen, um nicht vorherbehandelte Thiere zu tödten.

Dieses Resultat erhält man aber nicht mit Blutserum vom nicht geimpften Hunde.

Die so erhaltene Immunität bei der Ratte hat übrigens gewisse Grenzen, sowohl hinsichtlich der Menge Kultur, welche das Thier ohne Schaden vertragen kann, als auch hinsichtlich ihrer Dauer, so z. B., wenn die injicirte Menge Tetanuskultur aussergewöhnlich gross ist (1 ccm), oder wenn seit der Seruminjektion bereits einige Tage vergangen sind, sterben die Thiere an Tetanus, im letzteren Falle, auch wenn die weiterhin injicirte Menge Tetanuskultur der vorherigen etwa gleich ist.

Dagegen zeigen gleichfalls mit endoperitonealer oder subcutaner Injektion des Serums von der gegen Tetanus immunen Taube oder dem Hunde behandelte Kaninchen — selbst wenn die injicirte Menge Serum verhältnissmässig gross war [2$^1/_2$ ccm und mehr], keine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die darauffolgende Injektion von Tetanusgift oder -Virus als die Kontrollkaninchen.

Die Meerschweinchen verhalten sich wie die Kaninchen, d. h. es gelingt nicht, sie durch endoperitoneale oder subcutane Injektion von Blutserum aus immun gemachten Tauben oder Hunden gegen Tetanus zu schützen.

Was weiter die therapeutische Wirksamkeit der Injektionen dieses Blutserums betrifft, so habe ich gefunden, dass nicht nur bei den Kaninchen, sondern auch bei den Ratten, auch wenn die Tetanusintoxication von sehr kleinen Mengen filtrirter Kultur herrührt, und die Blutserum-Injektion noch vor dem Erscheinen der Tetanussymptome ausgeführt wird (z. B. 4 Stunden nach der Einverleibung des

Giftes), es nicht mehr gelingt, die Entwickelung des Tetanus zu hindern oder zu hemmen.

Von den eben berichteten Thatsachen sind zwei besonders bemerkenswerth, sowohl wegen ihrer Neuheit als auch, weil sie mit andern zusammen dazu beitragen werden, die Natur der Substanz bestimmter zu erklären, welche dem Blutserum seine antitoxische Wirkung verleiht.

Diese Thatsachen, auf welche ich besonders die Aufmerksamkeit lenken möchte, sind erstens diejenige, dass die Zersetzung des in den Tetanuskulturen enthaltenen Giftes auch durch sehr kleine Mengen Blutserum von den immunen Thieren und nach sehr kurzer Einwirkung desselben statt hat, zweitens diejenige, dass die immunisirenden Wirkungen, welche man mit diesem Serum erhält, bei den verschiedenen Familien einer und derselben Ordnung von Thieren nicht gleich sind. Dies führt zu der Annahme, dass die aktive Substanz dieses Serums bei einigen Thieren — wenigstens für eine gewisse Zeit — in ihrem Körper beständig bleibt, während sie bei andern in kürzester Zeit zersetzt oder ausgeschieden wird.

III.

In einer weiteren Reihe von Beobachtungen habe ich mich damit beschäftigt, in detaillirter Weise die Eigenschaften jener Substanz zu studieren, welcher das Serum seine Wirkung gegen das Tetanusgift verdankt und welche ich der Kürze der Ausdrucksweise halber mit dem Namen Antitoxin bezeichnen will, obgleich die giftige Substanz der Tetanuskulturen, wie ich in einer anderen Arbeit gezeigt habe, kein Toxin, sondern ein Enzym ist.

Diese Untersuchungen wurden ausschliesslich am Blute des Hundes ausgeführt, von welchem allein sich genügende Serummengen erhalten liessen.

Von diesem Serum nahm ich kleine Quantitäten, unterwarf sie denjenigen physikalischen und chemischen Einflüssen, die näher studirt werden sollten, dann vermischte ich sie mit $^1/_2$ ccm durch Porzellan filtrirter Tetanuskultur, auf Gelatine unter Wasserstoff gezüchtet.

Nach $^1/_2$—1 Stunde Einwirkung spritzte ich dieses Gemisch unter die Haut eines Kaninchens, und je nachdem dasselbe Tetanussymptome zeigte oder nicht, schloss ich darauf, dass das Blutserum seine Wirkung auf das Tetanusgift verloren hatte oder noch besass.

Ich hielt dann es für unnöthig, ausser der antitoxischen auch die immunisirende Wirkung des so behandelten Blutserums zu prüfen, da es selbstverständlich ist, dass mit dem Verlust der ersteren Eigenschaft auch immer derjenige der letzteren sich verbindet.

Bei diesen Nachforschungen habe ich vor allem beobachtet, dass das Blutserum des gegen den Tetanus immunen Hundes, resp. der Taube, reinlich aufgesammelt und vor Licht geschützt, sowie bei einer ziemlich niedrigen Temperatur erhalten (bei meinen Beobachtungen ungefähr 15° C.), seine antitoxische Wirkung gegen den Tetanus viele Tage hindurch unverändert bewahrt.

Ich habe ausserdem gefunden, dass das Antitoxin des Tetanus geringe Widerstandsfähigkeit in der Wärme zeigt, wie ich konstatiren konnte, als ich kleine Mengen Serum jedes Mal $^1/_2$ Stunde lang der Einwirkung verschiedener Temperaturen des Wasserbades aussetzte. Unter solchen Bedingungen bewahrt das Blutserum seine Wirkung auf das Tetanusgift unverändert bis zur Temperatur von 60° C.; dieselbe wird aber schon sehr abgeschwächt bei 65° C. und völlig vernichtet bei 68° C.

In der That ist das Thier, welchem mit $^1/_2$ Stunde lang bei 65° C. erhaltenem Serum gemischte Tetanuskultur injicirt wurde, an Tetanus gestorben, aber sehr viel später (nach 6 Tagen) als das Kontrollthier und unter einem von dem gewohnten etwas verschiedenen Symptomenbild.

In der That zeigte dasselbe die ersten Erscheinungen des Tetanus erst am vierten Versuchstage und zwar, statt zuerst beschränkt auf die Impfstelle und von da in gewohnter Weise auf die Nachbarregionen und dann den ganzen Körper fortschreitend, zeigten sie sich vielmehr von vornherein in einer Vermehrung der allgemeinen Reizbarkeit, verbunden mit Zittern und einem gewissen Grade einer durch die ganze Muskulatur verbreiteten Steifigkeit, kurz in einem Bilde, welches sich mehr demjenigen nähert, welches, wie ich in einer andern Arbeit zuerst gezeigt habe, durch die subdurale oder endovasculäre Injektion von Tetanusgift entsteht, als demjenigen, welches der subcutanen Injektion dieses Giftes folgt.

Das Kaninchen, welchem ich dann mit $^1/_2$ Stunde lang bei 68° C. erhaltenem Blutserum gemischtes Tetanusgift einspritzte, — welches Blutserum wegen der eingetretenen Gerinnung vor dem Zusatz zur Kultur sorgfältig abgeschieden werden musste, dieses Thier starb gleichzeitig unter dem gleichen Symptomenbild wie das Kontrollthier.

Diese Thatsachen beweisen uns, dass das Tetanus-Antitoxin sein antitoxisches Vermögen genau bei der Temperatur der Albumingerinnung verliert; es macht dies den Gedanken sehr wahrscheinlich, dass es selbst zu den Eiweissstoffen gehört. —

Dann habe ich untersucht, wie sich das Antitoxin des Tetanus bei der Dialyse verhält, da es von grossem Interesse ist, auch hinsichtlich der von mir beabsichtigten Isolirungsversuche der wirksamen Substanz aus dem Serum, zu bestimmen, ob sie dialysirt oder nicht.

Zu diesem Zwecke habe ich unter beständiger Benutzung sterilisirter Gefässe und steriler Flüssigkeiten ein wenig Blutserum vom immunen Hunde genommen und es bei einer Temperatur von 35° C in einem kleinen Dialysator gegen wenig Wasser dialysiren lassen. Zwei Tage später habe ich das äussere Wasser des Dialysators gesammelt, welches absichtlich niemals erneuert worden war und in welchem mit den empfindlichsten Reagentien sich nicht einmal Spuren von eiweissartigen Körpern nachweisen liessen, und habe die ganze Menge zu Versuchen der bekannten Art an einem Kaninchen verwandt. Dieses starb am acuten Tetanus, womit der Beweis geliefert war, dass das im Blute des immunen Hundes enthaltene Antitoxin des Tetanus keine dialysirbare Substanz ist. Das dialysirte Blutserum dagegen zeigte sich noch im Besitze seiner vollen antitoxischen Wirksamkeit gegen den Tetanus; und zwar auch dann, wenn die Dialyse gegen eine viel grössere Wassermenge als im vorhergehenden Fall statt hatte, z. B. 2—4 Liter, und dieselbe alle 24 Stunden erneuert wurde, um dadurch das Serum aller seiner Salze zu berauben und zur neutralen Reaktion zu bringen.

Hinsichtlich der Säuren habe ich Versuche mit der Milchsäure und mit der Salzsäure angestellt, und habe gefunden, dass die Salzsäure auch in kleinen Mengen, d. h. im Verhältniss von $^1/_3$ Tropfen auf 5 Tropfen Serum, dessen antitoxisches Vermögen vollständig und in kurzer Zeit (4 Std.) zerstört; dass die Milchsäure in grosser Menge 3 Tropfen auf 5 Serum in derselben Zeit dieselbe Wirkung hat, während dagegen dieselbe Säure in niedrigerem Verhältniss, d. h. 1 Tropfen auf 5 Serum das Antitoxin des Tetanus durchaus nicht verändert.

Von den Alkalien habe ich nur mit Aetzkali Versuche angestellt, welches, wie die organischen Säuren, in kleiner Menge (1 Theil 1,5 prozentiger Kalilauge auf 4 Theile Serum) und während kurzer Zeit (3 Stunden) die Eigenschaft des Blutserums, die Wirkungen des Tetanusgiftes zu verhindern, in nichts ändert, während es dagegen in grösserer Quantität (gleiche Theile 1,5 prozentiger Kalilauge und Serum) in der gleichen Zeit dasselbe vollständig unwirksam macht.

Von neutralen Salzen habe ich zu meinen Untersuchungen das Ammoniumsulfat gewählt, wegen der Verwendung, welche dieses Salz bei der Trockendarstellung des Tetanus-Antitoxins finden konnte. Zu einer kleinen Menge Blutserum habe ich Krystalle von schwefelsaurem Ammon so lange zugesetzt, bis ein wenig des Salzes ungelöst am Boden des Probirgläschens liegen blieb. Den erhaltenen Niederschlag habe ich nach Trennung durch Filtriren und Waschung mit gesättigter Lösung von Ammoniumsulfat wieder in destillirtem

Wasser aufgelöst und dann solange dialysiren lassen, bis das äussere Wasser des Dialysators keine Reaktion von schwefelsauren Salzen mehr gab. Dann habe ich $1/2$ ccm Tetanuskultur zugefügt und das Ganze nach 1 Stunde einem Kaninchen eingespritzt, welches keinerlei Beeinflussung seines Gesundheitszustandes darauf zeigte.

Dies beweist, dass das Antitoxin des Tetanus entweder selbst durch Ammoniumsulfat gefällt, oder mechanisch von den Eiweisstoffen des Serums bei ihrer Fällung mitgerissen wird, jedenfalls aber, dass dasselbe auch durch langes Zusammensein mit jenem Salz seine Wirksamkeit gegen das Tetanusgift durchaus nicht verliert.

Schliesslich habe ich noch bestimmen wollen, ob das Antitoxin des Tetanus sich wie ein Enzym verhält, und zu diesem Zwecke habe ich auf das Serum des immunen Hundes die Methoden von Schmidt und von Wittich angewandt. Demgemäss habe ich mit dem 10 fachen Volumen absoluten Alkohols eine gewisse Menge Blutserum gefällt und nach Ablauf von 2 Tagen den so erhaltenen Niederschlag getrennt und im Vacuum getrocknet. Derselbe hat sich dann gegen das Tetanusgift stets als wirksam erwiesen, sei es nach Aufnahme mit destillirtem Wasser nach der Schmidt'schen Methode, sei es als Glycerinextrakt nach der Methode von Wittich. Aber in diesem zweiten Falle nur dann, wenn die Berührung mit dem Glycerin recht lange gedauert hatte, d. h. mindestens 2—3 Wochen; dagegen zeigte das Glycerinextrakt von 4—5 Tagen nur eine schwache Wirkung auf das Tetanusgift, welches die Thiere noch unter Tetanuserscheinungen zu Grunde gehen liess, aber langsamer; und das Glycerinextrakt von 8—10 Tagen, wenn auch viel wirksamer als das vorhergehende, genügte dennoch nicht, um das Tetanusgift vollständig zu neutralisiren, welch letzteres thatsächlich die Fähigkeit bewahrte, bei den Tieren einige ganz leichte Lokalsymptome und eine vorübergehende Abmagerung zu erzeugen.

Zwei Fällungen mit Alkohol ergaben, dass auch in diesem Fall das Antitoxin des Tetanus Nichts von seiner Eigenschaft verliert, die Wirkung des Tetanusgifts zu vernichten.

Diese Thatsachen zusammen mit der andern schon von mir angeführten, nämlich dass zur Aufhebung der Wirkung des Tetanusgiftes auch bei kurzer Einwirkung, ganz kleine Mengen von Blutserum eines gegen den Tetanus immunen Hundes genügen, führen zu dem Schlusse, dass das im Serum jenes Blutes enthaltene Antitoxin des Tetanus eine eiweissartige Substanz ist, deren Haupteigenschaften denjenigen der Enzyme entsprechen.

Dieser Schlussfolgerung gegenüber habe ich nachforschen zu müssen geglaubt, ob nicht das Fibrinferment des Blutes selbst es

ist, welches die Fähigkeit besitzt, das Tetanusgift unschädlich zu machen.

Darum habe ich, gestützt auf die schon bekannte Thatsache, dass das Extrakt von Blutegeln eine Substanz enthält, welche das Fibrinferment zersetzt, untersucht, ob das Tetanus - Antitoxin durch eine gewisse Zeit der Einwirkung des Blutegelextraktes ausgesetzt, seine Eigenschaft, das Tetanusgift unschädlich zu machen, bewahre oder nicht. — Ein Kaninchen, dem Tetanusgift zusammen mit Antitoxin, welches eine Stunde lang mit wässerigem Blutegelextrakt vermischt war, eingespritzt wurde, hat keine Krankheitssymptome gezeigt; diese Thatsache ermächtigt mich, zu glauben, dass das Tetanus-Antitoxin nicht identisch mit dem Fibrinferment sei, und zwar obgleich das Kontrollthier, welchem ich einfach mit Blutegelextrakt behandeltes Tetanusgift einspritzte, durch weniger akute und heftige Tetanussymptome, als wie sie durch Injektion reinen Tetanusgiftes erzielt worden wären, mir dargethan hat, dass auch das Blutegelextrakt der toxischen Substanz des Tetanus gegenüber durchaus nicht indifferent ist.

IV.

Hiernach habe ich sehen wollen, ob das Tetanus-Antitoxin sich wie die Serumalbumine oder wie die Globuline verhält, ob es ausser im Blut sich auch in den Muskeln und Eingeweiden der gegen Tetanus immunen Thiere findet; endlich ob diese Substanz nach Isolirung, im Zustande verhältnissmässiger Reinheit im Stande ist, wie das Blutserum in natura eine antitoxische Wirkung gegen den Tetanus zu entfalten, nicht allein im Glase, was ich schon durch die vorausgegangenen Untersuchungen sichergestellt hatte, sondern auch im Thierkörper.

Zur Lösung der ersten Frage habe ich im Blutserum eines für den Tetanus immunen Hundes die Globuline von den Serumalbuminen zu trennen gesucht zwecks Anstellung getrennter Versuche mit den einen und mit den andern.

Von den verschiedenen Prozessen, welche mir die Chemie für diese Trennung bot, habe ich denjenigen ausser Acht gelassen, bei welchem die Fällung der Globuline dadurch erhalten wird, dass man eine gewisse Zeit lang einen Kohlensäurestrom durch das mit Wasser verdünnte Serum streichen lässt, da mir bekannt war, wie unzuverlässig dieser Prozess ist wegen der Möglichkeit der Wiederauflösung der Globuline in einem Ueberschuss der Kohlensäure.

Von den anderen Prozessen zur Fällung der Globuline hat weder derjenige der Neutralisation des Blutserums mit Essigsäure und darauffolgender Verdünnung mit Wasser genügt, noch auch

derjenige der Dialyse, und zwar wegen der Schwierigkeit, mittelst der darauffolgenden Filtration den albuminösen Niederschlag bei der Feinheit und Leichtheit, wie er durch jene Behandlungsmethoden entsteht, vollkommen abzutrennen. In meinem Fall war aber die vollständige Trennung der Serumalbumine von den Globulinen durchaus nothwendig, da ich festgestellt hatte, dass das Antitoxin des Tetanus auch in der kleinsten Menge hinreicht, um das Tetanusgift zu zersetzen.

Um nun den mit den beiden genannten Prozessen erhaltenen Niederschlag vollständig abzutrennen, habe ich meine Zuflucht genommen zu der Filtration durch kleine Chamberland'sche Kerzen. Auf diese Weise gelang es mir in der That, ein völlig klares Filtrat zu erzielen, welches auf das Tetanusgift gar keine Wirkung zeigte. Da es mir jedoch bekannt war, dass jene Filter im Anfang der Filtration ausser den festen Körpern auch einige der in der filtrirenden Flüssigkeit gelösten zurückhalten, und da ich ausserdem bei den verschiedenen Proben, die ich anstellen musste, nur über kleine Serummengen für jede verfügen konnte, so habe ich zur Feststellung, ob die von mir mit den durch Porzellan filtrirten Flüssigkeiten erhaltenen Resultate brauchbarer seien oder nicht, untersucht, ob eine kleine Quantität Blutserum vom immunen Hund, durch ein Chamberland'sches Porzellanfilter filtrirt, seine Wirkung gegen das Tetanusgift behält oder nicht. Indem ich nun fand, dass die kleinen Serummengen durch das Passieren des Porzellanfilters von ihrem antitoxischen Vermögen verlieren, habe ich über diejenigen Resultate gar keine Rechenschaft ablegen können, welche ich erhalten hatte durch Filtration des Serums, in welchen die Globuline zwei genannten Weisen gefällt worden waren.

Dennoch hat von den verschiedenen von mir versuchten Prozessen einer mir reine und positive Resultate geliefert und in Folge dessen erlaubt, hinsichtlich der ersten mir gestellten Frage Schlussfolgerungen zu ziehen; es ist dies die Methode von Hammarsten, nach den die Globuline mittelst Magnesiumsulfat zu fällen.

Um diesen Prozess auszuführen, habe ich 1 ccm Blutserum vom immunen Hunde genommen und Magnesiumsulfat in Kristallen dazu gegeben, bis ein Theil derselben bei der Temperatur von 30° C. ungelöst auf dem Boden des Probirgläschens zurück blieb. Nach Ablauf der für das Absetzen des Niederschlags nothwendigen Zeit habe ich bei derselben Temperatur filtrirt, mit gesättigter Lösung von schwefelsaurer Magnesia nachgewaschen, und endlich habe ich sowohl das Filtrat als auch den Niederschlag (diesen in ein wenig sterilisirten destillirten Wassers suspendirt) bei einer Temperatur von 36° C. in zwei kleinen Dialysatoren zum Dialysiren gegen

viel Wasser hingestellt, indem ich mich während dieser ganzen Operation stets nur steriler Gefässe und Flüssigkeiten bediente. Zum Schluss wurden sowohl das Filtrat als auch der Niederschlag, in welch' letzterem die Globuline nach der Dialyse wieder gelöst worden waren durch Zusatz eines Tropfens von Natriumkarbonat-Lösung, 2 Stunden lang mit $^1/_2$ ccm filtrirter Tetanuskultur in Berührung gebracht und darauf unter die Haut der Oberschenkel zweier Kaninchen von ungefähr gleichem Gewichte injicirt. Von diesen Thieren starb das mit dem Filtrat injicirte nach 30 Stunden unter allen Erscheinungen des acutesten experimentellen Tetanus, als ob es einfach eine Injektion von filtrirter Kultur erhalten hätte; dasjenige hingegen, welches die Injektion des Niederschlages bekommen hatte, zeigte gar kein Symptom des Tetanus und nicht einmal Abmagerung.

Diese Thatsache führte mich zu dem Schlusse, dass das Antitoxin des Tetanus kein Serumalbumin ist, sondern dass es vielmehr entweder ein Globulin ist oder eine Substanz, welche mit den Globulinen ausgefällt wird.

Um weiter den Wiederspruch aufzuklären, in welchem diese Thatsache zu der andern, vorher von mir festgestellten steht, nämlich dass das Blutserum des immunen Hundes seine antitoxische Wirkung auch nach der lang andauernden Dialyse gegen grosse Mengen Wasser, bis zur vollkommen neutralen Reaktion, unverändert beibehält, genügt es, daran zu erinnern, dass bei meinen Untersuchungen die durch Dialyse gefällten Globuline sich in der filtrirten Tetanuskultur wieder auflösten, welche dem Serum zugesetzt wurde, um seine antitoxische Wirkung zu studiren, und die alkalisch reagirte.

Das erklärt auch die Differenzen zwischen meinen Resultaten und denjenigen von Buchner[20]) und von Hankin[21]), welche gefunden haben, dass das mittelst Dialyse aller seiner Salze beraubte Blutserum sein keimtödtendes Vermögen verliert, was der letztere Forscher eben der Fällung der Globuline zuschreibt.

Die von mir erhaltenen und hier berichteten Ergebnisse hinsichtlich des Tetanus-Antitoxins haben bis jetzt ihres Gleichen noch nicht, da bis jetzt noch Niemand sich damit beschäftigt hat, aus dem Blute natürlich oder künstlich immuner Thiere die Substanz in fester Form darzustellen, welche gegen ein bestimmtes bakterielles Gift wirkt.

Nur hat Hankin[22]) aus der Milz und dem Blute der Ratten

---

20) Buchner, Ueber die nähere Natur der bakterientödtenden Substanz im Blutserum. Centralbl. f. Bakteriologie etc. Bd. VI, Nr. 21. Nov. 1889.

21) Hankin, Ueber den schützenden Eiweisskörper der Ratte. Centralbl. f. Bakteriologie etc. Bd. IX Nr. 10, 13. März 1891.

22) Hankin l. c.

einen Stoff in trockenem Zustande erhalten, welcher keimtödtend auf den Milzbrandbazillus wirkt; da aber die Infektion, an welcher jene Untersuchung gemacht wurde, von der unsrigen sehr verschieden ist, und da wir von unserer betr. Substanz vielmehr die antitoxische, nicht die keimtödtende Wirkung betrachtet haben, so kann ich zwischen meiner Substanz und der durch Hankin isolirten nur einen ganz entfernten Vergleich ziehen.

Uebrigens finde ich zwischen diesen beiden Stoffen Analogieen und Unterschiede. Die Analogie besteht nur darin, dass sowohl die eine wie die andere dieser Substanzen sich wie ein Globulin verhält, und zwar in beiden Fällen wie Globuline, welche durch die Fällung mit Alkohol nicht dauernd unlöslich werden.

Von den Unterschieden haben wir dann vor allen, dass das Tetanus-Antitoxin sich nicht wie die keimtödtende Substanz des Anthrax von den andern Globulinen durch seine alkalische Reaktion unterscheidet. Habe ich doch thatsächlich beobachtet, dass nach Entfernung sämmtlicher Salze durch die Dialyse aus dem Blutserum des immunen Hundes, bis zur vollständig neutralen Reaktion und darauf folgenden Fällung der Globuline, diese Reaktion sich nicht ändert, d. h. nicht, wie bei den Untersuchungen von Hankin über die keimtödtende Substanz des Milzbrandes, allmählich alkalisch wird, wenn die Globuline nachher wieder aufgelöst werden durch Zusatz der Lösung eines neutralen Salzes, z. B. Natriumchlorid, zu dem Serum.

Zweitens hat die für den Bacillus anthracis keimtödtende Substanz, welche Hankin hat isoliren können, nicht genau denselben Wirksamkeitsgrad wie das Blutserum der Ratte, aus welcher sie gewonnen worden war, weshalb die mit der ersteren gegenüber der Milzbrandinfection erhaltenen Resultate viel weniger befriedigend sind, als die mit dem letztern selbst erreichten, zum Unterschied von dem, was wir weiter unten für das Antitoxin des Tetanus noch beweisen werden.

Als letzter Unterschied haben wir endlich, dass bei der Darstellung des Tetanus-Antitoxins diejenigen Methoden nicht anwendbar sind, welcher Hankin hauptsächlich sich bedient hat bei der Darstellung und Reinigung der keimtödtenden Substanz für den Anthraxbacillus.

Thatsächlich habe ich gefunden, dass die Wirkung des Antitoxins des Tetanus völlig oder fast völlig vernichtet wird, wenn der mit Alkohol gefällte Niederschlag mit Natriumsulfatlösung (1 Theil gesättigter Lösung von Natriumsulfat auf 9 Theile Wasser) extrahirt und das Extrakt nach 24 Stunden von Neuem mit Alkohol ausgefällt wird.

Da ich weiter gefunden habe, dass die blosse Einwirkung des Natriumsulfats in der angegebenen Zeit und dem angegebenen Lösungsverhältniss, ebenso wenig wie eine blosse zweite Fällung mit Alkohol das Vermögen des Tetanus-Antitoxins ändert, so ist es gewiss, dass dieses Ergebniss durch die Verbindung der beiden chemischen Operationen veranlasst ist. Ich wüsste nicht, wie man diese Thatsache deuten sollte, welche übrigens schon an und für sich die leichte Veränderlichkeit des Antitoxins des Tetanus kennzeichnet; vielleicht könnte sie davon herrühren, dass das Antitoxin selbst nach der andauernden Einwirkung der Natriumsulfatlösung mit Alkohol nicht mehr fällbar geworden ist; aber hierfür habe ich nicht genügende Beweise, um es ganz sicher bestätigen zu können.

Aus dem bisher Erörterten folgt also, dass, wenn auch das Antitoxin des Tetanus und die keimtödtende Substanz für den Bacillus anthracis sich beide wie Globuline verhalten, sie doch von einander wesentlich verschieden sind, und der Unterschied sich in mehreren charakteristischen Merkmalen ausprägt.

In Rücksicht auf die zweite Frage, welche ich mir gestellt hatte, habe ich Untersuchungen ausser am Blut noch an den Muskeln, der Milz und der Leber angestellt.

Hinsichtlich des Blutes habe ich gefunden, dass das direkt aus der Carotis unter Alkohol gesammelte höchst wirksam gegen das Tetanusgift ist, in gleichem Maasse wie das abgetrennte Serum vom Blute desselben Thieres, wenn nicht noch mehr. Dagegen ist gänzlich unwirksam das nach vollständiger Abscheidung des Serums zurückgebliebene und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknete Gerinnsel.

Um an den Organen und Geweben Versuche anzustellen, habe ich von dem für Tetanus immunen Hund, als er durch Blutentziehung getödtet worden war, die grossen Muskelmassen, die Leber und die Milz genommen, sie in kleine Stückchen geschnitten und 12 Stunden lang mit Wasser bei niedriger Temperatur extrahiert. Von diesem Auszug habe ich zuletzt je einen Theil durch ein Chamberland'sches Filter gehen lassen.

Bei Versuchen, die ich hierauf mit diesen drei filtrirten, wässerigen Extrakten anstellte, ist es mir niemals gelungen, die Wirkung des Tetanusgiftes durch sie ganz aufgehoben zu sehen; dasselbe war der Fall bei Anwendung des aus diesen Extrakten, mochten dieselben filtrirt sein oder nicht, erhaltenen und getrockneten alkoholischen Niederschlags, und zwar gleichgültig ob der Niederschlag mit Wasser aufgenommen worden war, oder um die Globuline besser zu lösen, mit einer 0,75 prozentigen Kochsalzlösung versetzt war. Von diesen Extrakten zeigte dasjenige der Leber die geringste antitoxische Wir-

kung, gleich darauf kam dasjenige der Muskeln, und zuletzt dasjenige der Milz. Bei Versuchen mit dem aus der Leber und den Muskeln erhaltenen Material zeigten sich in der That Fälle von Tetanus, welche nach 36 Stunden, 48 Stunden tödtlich abliefen, als ob einfach filtrirte Tetanuskultur eingespritzt worden wäre; nur der einfache wässerige Auszug der Muskeln erwies sich wirksamer als der betreffende alkoholische Niederschlag, indem das Thier, welches jenes Extrakt zusammen mit filtrirter Tetanuskultur, welcher es vier Stunden vorher zugesetzt worden war, erhielt, nur lokalisirte Tetanussymptome und vorübergehende Abmagerung aufwies.

Auszuschliessen ist übrigens die Annahme, dass dieses Resultat in einer von der sauern Reaktion des Muskelextrakts erzeugten Verminderung der Giftigkeit der Tetanuskultur begründet sei, indem nämlich dieses Extrakt vor den Versuchen über sein antitoxisches Vermögen alkalisch gemacht worden war.

Mit der Milz wurden in der Mehrzahl der Versuche nur lokalisirte Tetanussymptome und Abmagerung erhalten. Nun war es aber natürlich, dass ich die leichte antitoxische Wirkung einiger jener Extrakte, welche wie gesagt die Giftigkeit der filtrirten Tetanuskulturen in verschieden hohem Grade herabzusetzen, niemals aber ganz zu zerstören vermochte, auf die in den Blutgefässen zurückgebliebene kleine Menge Blut zurückführte, obgleich das Thier durch Blutentziehung getödtet worden war. Das erklärt zweifellos die von mir gefundene grössere antitoxische Wirkung bei der Milz gegenüber der Leber und den Muskeln, indem das erste dieser Organe unvergleichlich blutreicher ist, als das andere untersuchte Organ und Gewebe.

Dasselbe negative Resultat hinsichtlich der Gegenwart von Antitoxin erhielt ich bei der Taube mit dem wässerigen Extrakt seiner Muskeln und Organe (Leber, Herz, Milz).

Aus den hinsichtlich der zweiten mir gestellten Frage erhaltenen Resultaten liess sich demnach folgende Schlussfolgerung machen: das Antitoxin des Tetanus ist in den Geweben (Muskeln) und Organen (Leber, Milz) nicht vorhanden, und im Blut findet es sich hauptsächlich im Serum.

Diese Schlussfolgerung ist übrigens gänzlich verschieden von dem bei anderen Infectionen erhaltenen Resultate. So will Foà[23]) neuerdings aus den Muskeln und Eingeweiden von Kaninchen mit Infektion durch Fränkel'sche Pneumokokken eine Substanz erhalten haben von der Fähigkeit, andere Kaninchen gegen diese Infection zu schützen;

---

[23]) P. Foà, Sulla immunità verso il diplococco pneumonico. L'Osservatore. Gaz. med. di Torino, 25. Dec. 1890.

und in analoger Weise wollen Vassale und Montanari[24]) mit Glycerinextrakt von hepatisirten Menschenlungen dasselbe Ziel erreicht haben. Endlich will Hankin[25]) aus der Rattenmilz eine Substanz haben isoliren können von identischem Charakter mit der aus dem Blutserum desselben Thieres erhaltenen, und gleichfalls mit keimtötendem und immunisirendem Vermögen gegen den Milzbrand ausgestattet.

Um die letzte der von mir vorgenommenen Aufgaben zu lösen, habe ich an Kaninchen und Ratten zahlreiche Versuche mit dem, aus dem Blutserum des tetanusimmunen Hundes, durch Alkohol gefällten Niederschlag angestellt. Bei denselben habe ich untersucht, ob mittelst vorhergehender, gleichzeitiger oder nachfolgender Einspritzung von grossen Mengen von Antitoxin des Tetanus, in wenig Wasser gelöst, es möglich ist, die beim Kaninchen durch einen einzigen Tropfen oder Bruchtheile eines solchen von filtrirter Tetanuskultur bestimmt hervorgerufenen Wirkungen zu verhindern, zu hemmen oder auch nur weniger heftig zu machen. Aber so sehr ich auch den Zwischenraum zwischen der Injection des Tetanusgiftes und derjenigen des Antitoxins verändert habe, so verschiedene Wege ich auch für die Einverleibung des letztern eingeschlagen habe, so ist es mir doch nie beim Kaninchen gelungen, weder dem Ausbruch der Tetanussymptome vorzubeugen, noch sie zu heilen oder auch nur ihre Heftigkeit zu mindern, wenn sie einmal zum Ausbruch gekommen waren. Bei diesen Experimenten wurde das Antitoxin unter die Haut gespritzt, an derselben Stelle, wo die Injection des Tetanusgiftes gemacht worden war oder stattfinden sollte, in das Gefässsystem, unter die Dura mater und schliesslich in den Hauptnervenstamm des mit dem Gifte geimpften Gliedes; in einigen Fällen wurde die Injection mehrmals wiederholt, aber immer ohne Erfolg.

Bei der weissen Ratten dagegen ist es mir gelungen, mit dem Antitoxin des Tetanus im trockenen Zustande die Immunität gegen Tetanus zu erzeugen wie mit Blutserum vom immunen Hund. Zwei oder drei Centigramme, vielleicht auch weniger, in wenig Wasser gelöstes und in die Peritonealhöhle gespritztes Antitoxin genügen, um der Ratte Immunität gegen den Tetanus zu sichern. Immerhin hat diese Immunität, ebenso wie die direkt mit Blutserum erhaltene, gewisse Grenzen, sowohl hinsichtlich der Menge Tetanusgift, welche von dem Thiere vertragen werden kann, als hinsichtlich ihrer Zeitdauer. In Betreff des ersten Punktes habe ich gefunden, dass man

[24]) G. Vassale e J. Montanari, Sulla immunità contro il diplococco pneumonico conferita coll'estratto glicerico di polmone epatizzato. Gaz. degli Ospitali No. 19, 1891.

[25]) Hankin l. c.

der immunen Ratte, ohne dass das Thier irgend etwas davon verspürt, $^{2}/_{10}$ ccm, gleich $4\,^{1}/_{2}$ Tropfen filtrirter Kultur einspritzen kann, eine absolut betrachtet sehr kleine, dagegen aber sehr grosse Menge, wenn man sie derjenigen gegenüber stellt, welche in kurzer Zeit bei nicht immunisirten Ratten Tetanus und Tod erzeugen kann.

Hinsichtlich des zweiten Punktes habe ich gefunden, dass bei einer weissen Ratte, 6 Tage nach Einverleibung des Antitoxins und 5, seitdem mittelst Injektion von Tetanusgift ihre Immunität nachgewiesen war, eine zweite Injektion dieses Giftes in derselben Menge wie die erste bereits ausgesprochene leichte lokale Tetanussymptome ergab, welche keine Tendenz zeigten, sich auszubreiten. Dies genügte jedoch, um zu zeigen, wie die bei der Ratte durch das Antitoxin des Tetanus erzeugte Immunität schon nach einem so kurzen Zeitraum sich abzuschwächen beginnt. Ich habe es für unnöthig erachtet, die Injection von Tetanusgift mehrmals zu wiederholen, um zu sehen, wann diese Immunität gänzlich erschöpft ist, weil einige neuerdings an Kaninchen von mir bemerkte Thatsachen die Möglichkeit mir gezeigt haben, dass auch bei den für Tetanus sehr empfänglichen Thieren die Ueberwindung von einer oder mehreren leichten Tetanusintoxicationen wenigstens in gewissen Grenzen Immunität gegen diese Infektion zu bewirken im Stande ist.

Zuletzt habe ich nach geführtem Nachweis der Möglichkeit, bei der Ratte die Immunität gegen den Tetanus mittelst der Injection von Antitoxin in trockenem Zustande zu erzeugen, noch sehen wollen, ob man mit dieser Substanz bei diesem Thiere den Tetanus auch nach seinem Ausbruch heilen kann, was ich, wie gesagt, mittelst Blutserum des immunen Hundes vergebens zu erreichen versucht hatte. In dieser Hinsicht aber habe ich bei weissen Mäusen resp. Ratten, dieselben negativen Resultate erhalten, wie ich sie etwas weiter oben vom Kaninchen berichtet. Auch durch die Injection einer grossen Menge Antitoxin kaum nach Beginn der Tetanussymptome und, in einigen Versuchen, durch in der Folge mehrmals wiederholte, ist es mir nie gelungen, in irgend einer Weise den Verlauf des Tetanus zu beeinflussen; und zwar obgleich ich durch Injection einer nur ganz geringfügigen Menge Gift stets versuchte, eine sehr langsame Form der Tetanus-Intoxication zu erhalten.

Von den auseinandergesetzten Thatsachen lenke ich die Aufmerksamkeit besonders auf die folgenden: dass man aus dem Blutserum des gegen Tetanus immunen Hundes in trockenem Zustande eine gegen das Tetanusgift wirksame Substanz erhalten kann; dass diese Substanz sich wie ein Globulin verhält, dass sie wie das Blutserum dazu dienen kann, die Ratte, nicht aber das Kaninchen, immun zu machen,

und dass sie nicht den Tetanus zu heilen vermag, weder bei dem einen noch bei dem andern Thier.

V.

Für das Studium der Immunität an denjenigen Thieren, welche im höchsten Grade empfänglich für den Tetanus sind, habe ich mich ausschliesslich des Kaninchens bedient.

Ich hatte schon bei Gelegenheit vorgängiger Untersuchungen, die ich zu einer Studie über die Eigenschaften des Tetanusgiftes angestellt,[26]) erfahren, dass die Kaninchen, welche leichte lokale Formen überstanden haben, später unterliegen, wenn man ihnen $^1/_3$—$^1/_2$ ccm filtrirter und im Vakuum auf ca. $^1/_3$ des ursprünglichen Volumens eingeengter Tetanuskultur einspritzt. Bei diesen Untersuchungen hatte ich mich solcher Kaninchen bedient, welche in Folge der Injection von Tetanuskulturen auf Fleischbrühe, in welchen, wie ich in einer andern Arbeit gezeigt habe, eine rasche und natürliche Abschwächung des Tetanusbacillus stattfindet, oder in Folge Einimpfung von 15—20 Minuten lang mit einprocentiger Sublimatlösung behandelten Tetanussporen, leichte lokale Tetanusformen gezeigt hatten, welche, wie die gleichzeitige Abmagerung, sich dann schrittweise zurückgebildet hatten.

Später untersuchte ich, ob es möglich wäre, das Kaninchen zum Schutz gegen den Tetanus mittels Injektion von einer minimalen Menge Tetanusgift zu impfen (1 Tropfen, $^1/_{10}$ Tropfen filtrirter Kultur) oder mittelst solchen durch die Wärme oder durch Mineralsäuren in seiner Wirkung abgeschwächten Giftes.[27]) Aber bei aller Richtigkeit der theoretischen Grundlage dieser Untersuchungen, waren die hinsichtlich der Impfung dieser Thiere erhaltenen Resultate stets negativ, weil bei der ersten vorbereitenden Injection oder derjenigen zur Prüfung der stattgefundenen Immunität, wie ich bald zeigen werde, stets eine zu grosse Menge Kultur verwandt wurde.

Durch eingehendere Untersuchungen[28]) habe ich dann sehen wollen, ob diese Thiere, obwohl nicht absolut immun geworden, durch die vorhergehende Intoxication nicht doch eine geringere Empfänglichkeit für das Tetanusgift erworben hätten, so dass sie zum Unterschied

---

[26]) Tizzoni e Cattani, Sulla attenuazione del bacillo del tetano, Rendiconti della R. Accad. dei Lincei Vol VII, 1⁰ Semestre, fas. 7, Seduta del 5 aprile 1891.

[27]) Tizzoni e Cattani, Sul undo di conferire ad alcuni animali l'immunita contra il tetano. Memorie della R. Accad. delle Scienze dell'Istituto di Bologna. Serie V Tomo 1⁰, Seduta 11. Gennajo 1891.

[28]) Tizzoni e Cattani, Sulle proprietá dell'antitossina del tetano. Rendiconti della R. Accad. dei Lincei Vol. VII, 1⁰ Semestre, Serie 4⁰, Seduta del 19 aprile 1891.

von nicht in dieser Weise vorbehandelten Kaninchen im Stande wären, ohne Schaden erst kleine, dann stärkere und allmählich steigende Dosen Tetanuskultur zu ertragen bis zur Erreichung einer absoluten Immunität, wie beim Hund und bei der Taube.

Die Resultate stimmten vollständig mit meinen Erwartungen überein, und besitze ich jetzt thatsächlich drei nach dieser Methode immun gemachte Kaninchen. Bei denselben war die erste Intoxication leicht gewesen, die Steifheit nur auf das eingesprizte Glied beschränkt, und von vorübergehender, wenn auch merklicher Abmagerung begleitet.

Diese Intoxikation wurde durch abgeschwächtes Gift verursacht, welches in dem einen Fall mit wässerigem Blutegelextrakt in Berührung gewesen war, in den beiden andern die Einwirkung einer kleinen Menge von mit dem Blute in den wässerigen Organenauszügen des immunen Hundes enthaltenen Antitoxin erfahren hatte.

Sowie die Thiere diese Intoxication überstanden, d. h. die Steifheit des behandelten Körpertheils verschwunden war und die allgemeinen Ernährungsverhältnisse sich gebessert hatten, spritzte ich ihnen entweder in dasselbe Bein, welches Tetanussymptome gezeigt hatte, oder anderswohin, einen einzigen Tropfen Tetanuskultur ein, welcher bei diesen Thieren gar keine Wirkung hervorbrachte, während er, wie schon oben gesagt, mehr als genügt, um gleich grosse Kaninchen sonst in 36—48 Stunden zu tödten.

Dies bewies mir, dass das Kaninchen, wenn auch nicht für den Tetanus vollständig unempfänglich geworden, doch nach der vorhergegangenen leichten Intoxication einen guten Theil seiner Empfänglichkeit für diese Infection eingebüsst hatte und ungefähr zu dem Grade relativer natürlicher Immunität gelangt war, welchen weniger empfängliche Thiere, wie Taube und Hund, ohnedies besitzen. Indem ich darauf mit den Injectionen von Tetanuskultur fortfuhr und alle drei Tage die Menge um einen Tropfen jener Kultur vermehrte, konnte ich auch dieses Thier auf den höheren Grad der Immunität bringen, die Injection von 23 Tropfen Kultur = 3 ccm. der filtrirten nicht abgedampften Kultur zu vertragen.

Die Art nun, wie diese Immunität erreicht wurde, macht die Hypothese sehr wahrscheinlich, dass sie sich in gleicher Weise jedesmal erreichen lässt, wenn die Wirkung des Tetanusgiftes durch physikalische oder chemische Mittel so abgeschwächt wird, dass es bei dem Thiere nur eine leichte und heilbare Intoxication erzeugen kann: alles dies, aber, nur immer unter der Bedingung, dass man nicht erwartet, wie bei meinen ersten Versuchen, eine vollständige Immunität gleich darauf zu erzielen, welche, wie gesagt, erst all-

mählich mittelst wiederholter Injectionen von Tetanusgift in erst kleiner, dann allmählich steigender Dosis erzeugt werden kann.

Diese Immunisirungsmethode gegen den Tetanus, welche in ihrem Wesen, wie wir soeben gesehen haben, beim Hund und Kaninchen die gleiche ist, basirt auf derselben Grundlage, auf welcher im allgemeinen auch bei anderen Infektionskrankheiten die Immunisirung durch bakterielle Produkte sich begründet.

Die zur Heilung des Tetanus mittelst Blut, resp. Blutserum vom immun gemachten Kaninchen ausgeführten Versuche sind noch nicht beendigt; darum kann ich nur soviel besprechen, als mir bislang zu beobachten möglich gewesen ist. Was ich feststellen konnte, ist das Folgende:[29])

Das Blutserum von einem Kaninchen, welches zu einem solchen Grade der Immunität gelangt ist, dass es, ohne Schaden zu verspüren, 4 Tropfen Kultur vertragen kann, besitzt bereits ein gewisses antitoxisches und immunisirendes Vermögen, aber immer ein geringeres, als dasjenige des gegen den Tetanus immunen Hundes resp. der Taube.

Weiter habe ich gefunden, dass zu dieser Zeit die immunisirende Wirkung jenes Serums sich in verschiedenem Grade bei der Ratte, der Maus, dem Kaninchen und dem Meerschweinchen entfaltet; sie ist am grössten bei den ersten dieser Thiere, welche bei einer darauffolgende Injection von Tetanusgift kaum irgend ein ziemlich langsames und leichtes Lokalsymptom zeigten, kleiner bei dem Kaninchen, bei welchem durch die Wirkung jenes Serums das Auftreten der Tetanussymptome und der Tod nur wenig verzögert werden, absolut gleich Null bei dem letzten, welches nach der Injection des Giftes gleichzeitig wie die Kontrollthiere an Tetanus zu Grunde geht.

Es steht dies sehr wahrscheinlich in Beziehung mit einem verschiedenen Grade der Empfänglichkeit für den Tetanus bei diesen Thieren, welche bei dem Meerschweinchen am grössten, beim Kaninchen etwas geringer und bei der Ratte noch geringer wäre. Dies fände dann seine Bestätigung in der Thatsache, dass die immunisirende Wirkung des Blutserums des Kaninchens im geringen Grade der Immunität bei der Ratte bereits sich zu entfalten beginnt, schon während die antitoxische Wirkung jenes Serums noch nicht ganz vollständig ist; so dass das Kaninchen durch die Injection einer Mischung von filtrirter Tetanuskultur mit jenem Blutserum, welche

[29]) Tizzoni e Cattani, Ulteriori ricerche sull'antitossina del tetano. Rendiconti della R. Accad. dei Lincei Vol. VII, 1°. Semestre, fas. 9., Seduta del 10 maggio 1891.

seit 1 Stunde zusammengebracht war, noch an Tetanus stirbt, nur viel später als das Kontroll-Thier, während das Blutserum desselben Kaninchens, welches zu einem solchen Immunitätsgrade gebracht wurde, dass es ohne Schaden 3 ccm nicht eingedampfter Tetanus-kultur ertragen konnte, Immunität gegen Tetanus nicht nur den Mäusen und Ratten, sondern auch den Kaninchen verleiht; anderseits aber wirkt es gar nicht auf die Meerschweinchen, welche in derselben Zeit wie die Kontrollthiere sterben.

Dieses Blutserum hat nebst dem Immunisirungsvermögen auch eine heilende Wirkung, jedoch nur auf Ratten, nicht auf Kaninchen.

Diese Thatsachen beweisen, dass, wenn man ein Thier im Zustande einer bestimmten Intoxication hält und dieselbe von Grad zu Grad höher steigen lässt, man gleichzeitig eine Vermehrung des antitoxischen Vermögens seines Serums erhält, was unzweifelhaft entweder von einer Vermehrung oder von einer Verstärkung des enthaltenen Antitoxins abhängt. Aus meinen Untersuchungen geht auch hervor, dass das Tetanus-Antitoxin, welches im Blutserum von gegen Tetanus immunisirten Kaninchen enthalten ist, durch die Stärke seiner Wirkung, oder durch seine Zusammensetzung, von dem Antitoxin, das im Blutserum tetanusimmuner Hunde vorkommt, verschieden sein muss. Sollte es mir bei der Fortsetzung dieser Untersuchungen gelingen, den Nachweis zu führen, dass das Tetanus - Antitoxin des Kaninchen von dem des Hundes verschieden ist, so wäre damit bewiesen, was heute nur wahrscheinlich ist, dass in Thierarten, welche für Tetanus ungleich empfänglich sind, verschieden zusammengesetzte Antitoxine vorkommen.

VI.

Wenn wir nach alledem im allgemeinen etwas Positives über das Zustandekommen der Immunität aussagen wollen, so können wir den Schluss ziehen, dass dieselbe ihr Dasein einer besonderen Substanz im Blutserum verdankt, welche sich wie ein Globulin verhält und die Eigenschaften der Enzyme besitzt, indem sie sich jedoch vom Fibrinferment des Blutes unterscheidet.

Bezüglich ihrer Entstehung müssen wir annehmen, entweder dass eine immun machende Substanz sich mit der giftigen in der Kultur befindet und dann mit derselben zusammen dem Thiere injicirt wird, oder dass sie ein Produkt des Thierkörper selbst ist.

Die erste Hypothese findet einen Widerspruch in der Thatsache, dass bei immunen Thieren, welche niemals derartige Injectionen erhalten haben, eine immunisirende Substanz sich vorfindet. Deshalb ist der Gedanke, dass die Injectionen von filtrirter Kultur in all-

mählich steigender Menge dadurch wirken, dass sie den Körper mit einer immunisirenden oder zur Umwandlung in eine solche fähigen Substanz sättigen, nicht aufrecht zu erhalten, ebenso wie derjenige nicht mehr haltbar ist, dass solche Injectionen durch allmähliche Gewöhnung an ein bestimmtes Gift wirken.

Dagegen bestärken alle Thatsachen die Hypothese, dass diese Substanz sich im Organismus bildet, und dass deshalb die Schutzimpfungen mit bakteriellen Produkten sowohl, wie diejenigen mit Mikroorganismen selbst, dadurch wirken, dass sie die Produktion dieser Substanz anregen durch Einverleibung giftiger Stoffe, welche wegen der kleinen Dose oder der theilweisen Abschwächung fähig sind, vom Thiere ohne grossen Schaden ertragen zu werden; im Falle bakterieller Impfstoffe dadurch, dass sie, was wieder auf dasselbe herauskommt, die geringere Giftigkeit der toxischen Produkte der Bakterien durch ihre entsprechende Abschwächung erzeugen.

Die Produktion dieser antitoxischen Substanz im Thierkörper wird durch einige Thatsachen bestätigt, deren hauptsächliche die folgenden sind. Vor Allem die Uebertragung der Immunität gegen eine bestimmte Infection, ohne Mitwirkung anderer äusserer Faktoren, mittelst Transfusion des Blutserums von natürlich immunen Thieren auf andere für diese Infection sehr empfängliche. Ferner spricht dafür die Immunisirungsweise gegen eine bestimmte Infection bei mehr oder weniger für dieselbe empfänglichen Thieren. Thatsächlich findet die Injection von allmählich steigenden Dosen giftiger bakterieller Produkte zwecks Erzeugung der Immunität ihren Grund in der allmählichen Erzeugung dieses Antitoxins, welches im gleichen Maasse, wie es sich erzeugt und vermehrt, dem Thiere gestattet, steigende Dosen Gift zu ertragen, bis dasselbe zu einer absoluten Immunität gelangt. Und die Nothwendigkeit, die Toxicität dieser bakteriellen Produkte bei den empfänglicheren Thieren zu vermindern, findet ihre Erklärung in dem Umstande, dass diese Thiere ursprünglich gar nichts oder vielleicht kaum eine Spur der antitoxischen Substanz in sich enthalten. Und da das Tetanus-Antitoxin bei den verschiedenen Thierordnungen und Familien nach seinem Wirkungsvermögen verschieden ist, so haben wir einen weiteren kräftigen Beweis dafür, dass es eine Substanz ist, welche sich im Organismus bildet.

Von allen diesen Schlüssen nun glaube ich nicht, dass sie die Cellulartheorien in der Immunitätsfrage bekämpfen, wie es im ersten Augenblicke den Anschein haben könnte. Denn wenn die Substanz, welche sich im Blutserum findet und welche fähig ist, bei Thieren Immunität zu erzeugen, auch nicht zellige Struktur besitzt, so ist sie

doch sicherlich als Produkt von Zellen zu betrachten, wie das Pepsin zweifellos das Zellenprodukt der Magendrüsen ist; ja, indem diese Substanz, als Enzym, sich nicht als ein gänzlich todter Stoff ansehen lässt, sondern eine von denjenigen ist, welche zwischen Lebendigem und Todtem die Mitte halten, so steht sie zweifelsohne in ihrem Wesen in nächster Beziehung zum Leben, zur Thätigkeit der Zellen.

Bologna 12. Aprile 1891. —

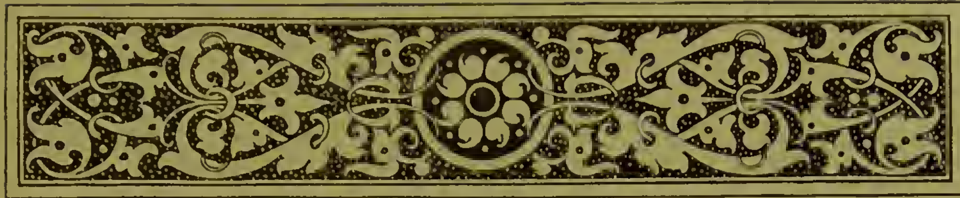
Prof. Guido Tizzoni

Die Aetiologie der Lepra

(Studien über Lepra in Norwegen)

von

G. Armauer Hansen.



Es kann jetzt als sicher festgestellt gelten, dass die Leprabacillen in allen leprösen Produktionen vorkommen. Bei der tuberkulösen Form hat der Nachweis derselben keine Schwierigkeit, überall wo lepröse Affektionen vorkommen. In der anästhetischen Form ist es Dr. Arning gelungen, in Nerven, die von lebenden Individuen ausgeschnitten wurden, die Bacillen zu finden. In jungen excidirten Fleckenstücken dieser Form habe ich mehrmals vergeblich versucht, Bacillen zu finden. 1886 nahm ich drei Schnitte aus einem leprösen Flecken, die ich 1869 in Karmin gefärbt hatte und später in Glycerin aufbewahrte, heraus, liess die Schnitte 8 Tage in absolutem Alkohol liegen und färbte sie dann mit Fuchsin. In sämmtlichen Schnitten fand ich Bacillen in den kleinen Zellenanhäufungen, die den Gefässen entlang lagen. Gegen dieses Präparat konnte eingewendet werden, dass ich nicht mehr wusste, von wem es herstammte; es konnte möglicherweise von einem tuberkulösen Patienten herrühren, wogegen zwar der Bau des Präparats und der Umstand sprach, dass ich es ganz einfach „lepröser Fleck“ signirt hatte. Glücklicherweise ist jede Discussion hierüber jetzt überflüssig; denn mit Genehmigung des Dr. C. Sooft kann ich mittheilen, dass er in diesem Winter im Laboratorium des Lungegårdshospital in exstirpirten Fleckenstücken von drei anästhetischen Patienten in allen drei Fällen Bacillen gefunden hat. Die Bacillen kommen hier in den zwei Fällen nur ganz vereinzelt vor, in dem dritten zwar zahlreicher, aber doch nur zerstreut und in lange nicht so dichten Haufen, wie in den Knoten. Da ich nun einmal in ganz frischen Eruptionen bei einem Patienten

mit knotiger Lepra sehr lange und sorgfältig nachsuchen musste, bevor ich einige vereinzelte Bacillen fand, so scheint es wahrscheinlich, dass in allen beginnenden leprösen Affektionen nur wenige Bacillen vorhanden sind und dass sie sich nachträglich vermehren. Ob nun der Zustand des Gewebes die Schnelligkeit und den Grad der Vermehrung bestimmt, oder ob die Virulenz der Bacillen in den zwei Formen eine verschiedene ist, davon wissen wir vorläufig Nichts, und es hat mit der vorliegenden Frage Nichts zu thun. Die Hauptsache ist, dass es feststeht, dass die Bacillen in allen Affektionen bei den zwei Formen der Krankheit nachgewiesen sind. Um nun vollständig sicher zu sein, dass die Krankheit durch die Bacillen hervorgerufen wird, müssten also demnächst die Bacillen kultivirt und die Krankheit durch die rein kultivirten Bacillen hervorgerufen werden. Dies ist leider noch nicht gelungen. Die Kulturen von Bordoni-Uffreduzi muss ich mit grossem Zweifel ansehen. Der Patient, von dem die Kulturen gemacht wurden, scheint unzweifelhaft an Tuberkulose gelitten zu haben, und im Knochenmark, welches das Material für die Kulturen lieferte, haben weder ich noch andere Untersucher hier in Norwegen je Bacillen gefunden. Das einzige, was für die Lepranatur der kultivirten Bacillen spricht, ist der Umstand, dass ihre Inoculation keine Krankheit hervorrief. Die Uebertragungsversuche von Lepra auf Kaninchen, die Melcher und Ortmann gemacht haben, und die auch ich früher als beweisend angesehen habe, kann ich leider nicht länger als solche ansehen. Dr. Ortmann hat mir freundlichst Präparate von seinen Leprakaninchen geschickt, und bei näherem Studium derselben finde ich Dinge, die nicht für Lepra sprechen. In einem Präparate giebt es viele Riesenzellen, und solche habe ich doch nie in den vielen tausenden Leprapräparaten, die ich untersucht habe, gefunden. In einem anderen Präparate ist deutlicher käsiger Zerfall der Infiltrationen vorhanden, und das kommt gleichfalls nie bei menschlicher Lepra vor. Endlich habe ich bei meinem Freunde, dem hiesigen Thierarzt Nielsen, Präparate einer Mänsetuberculose gesehen, die den Ortmann'schen Leprakaninchenpräparaten zum Verwechseln ähnlich sind. Alle Impfungen von Kaninchen mit Lepra in Bergen sind bisher negativ ausgefallen.

Wenn also der stringente, wissenschaftliche Beweis der Uebertragbarkeit der Lepra noch fehlt, sind wir genöthigt in anderer Weise die Beantwortung der Frage von der Aetiologie der Krankheit zu suchen. Es kann aber kaum nöthig sein, alle die Annahmen zu prüfen, die die erfinderische Menschheit über die Aetiologie der Lepra gemacht hat. Je weniger man weiss, desto schöpferischer tritt die Phantasie auf, und es giebt kaum etwas zwischen Himmel und Erde, das man nicht schon als Ursache der Lepra angesehen hat.

In der Discussion der letzten Jahre spielt natürlich der Leprabacillus die hervorragende Rolle, und die Discussion dreht sich hauptsächlich um drei Möglichkeiten: die Erwerbung der Krankheit durch Nahrungsmittel, durch Erblichkeit oder durch Ansteckung. Ich werde alle drei etwas näher behandeln.

In dem „Journal of the leprosy investigation committee, No. 1“ August 1890, hat Jonathan Hutchinson die alte Annahme, dass die Lepra durch Geniessen von verdorbenen Fischwaaren erworben werde, vertheidigt. Er macht darauf aufmerksam, dass die Lepra in Spanien und Italien von Fischwaaren, die von Norwegen gekommen sind, herrühren könnte. Er vergisst aber, dass norwegische Fische, besonders Heringe, in vielen Gegenden genossen werden, wo keine Lepra vorkommt. Auch in Norwegen und Schweden werden in vielen Gegenden, in denen keine Lepra existirt, verdorbene Fischwaaren gegessen. Merkwürdig würde es auch sein, dass in Schottland und Holland, wo doch so grosse Seefischereien betrieben werden, nie Lepra erregende, verdorbene Fischwaaren consumirt werden sollten. Hutchinson nimmt an, dass der Leprabacillus sich in den Fischwaaren befinden kann. Dies ist aber eine höchst unwahrscheinliche Annahme. Bisher ist es trotz vieler Bemühungen nicht gelungen, den Leprabacillus ausserhalb des menschlichen Körpers zu züchten, und dadurch wird es im höchsten Grade unwahrscheinlich, dass dieser Bacillus als Saprophyt leben kann. Alles deutet vielmehr darauf hin, dass er ein obligater Parasit ist. Und da Lepra nie bei Hausthieren nachgewiesen ist, wird es ferner wahrscheinlich, dass er möglicherweise nur bei Menschen gedeiht. Für den Fall also, dass die Lepra durch den Bacillus verursacht wird, muss man aller Wahrscheinlichkeit nach jede Herkunft aus Nahrungsmitteln zurückweisen; es bleibt nichts Anderes übrig, als anzunehmen, dass der Bacillus entweder von den Eltern auf die Kinder oder von einem Individuum auf das andere übertragen wird. Die Uebertragung von den Eltern auf die Kinder wird gewöhnlich als Erblichkeit benannt. In meinem Vortrage auf dem achten internationalen Aerztekongress und in meinem Aufsatze in Virchow's Archiv Bd. 120, Heft 3, habe ich mich dagegen ausgesprochen, dass man diese Uebertragung Erblichkeit nenne, indem ich meine, dass erbliche Uebertragung etwas ganz Anderes ist, als die Uebertragung eines Parasiten, und ich werde hier nicht meine Argumente wiederholen. Die Annahme Baumgarten's, dass Leprabacillen in ein menschliches Ei eindringen können und, ohne bei dem aus diesem Ei hervorgegangenen Individuum eine Krankheit hervorzurufen, von ihm auf ein neues Ei oder Individuum übergetragen werden und bei diesem Lepra erzeugen könnten, betrachte ich als einen Versuch, die Phä-

nomene der Ansteckung mit denen der Vererbung in Einklang zu bringen, und sie verändert Nichts in Bezug auf die Vorkommnisse bei der Ausbreitung der Krankheit, die wir zu berücksichtigen haben. Jedenfalls müssen wir annehmen, dass es zunächst gleichgültig sein kann, in welcher Weise die Menschen den Keim der Krankheit erworben haben; wenn aber an irgend einer Stelle eine grössere Zahl von den Krankheitskeim in sich tragenden Menschen existirt, dann muss der Eine oder Andere von ihnen leprös werden. Ich verlange nicht, dass die Krankheit bei allen ausbricht; es mag sein, dass der Keim bei den meisten zu Grunde geht; dass das aber bei allen der Fall sein sollte, ist kaum anzunehmen, am wenigsten, wenn sonst schon an derselben Stelle die Lepra vorkommt und gedeiht. Nichts in dieser Welt ist so conservativ wie die Erblichkeit, dieselbe lässt sich kaum ausrotten. Um die Erblichkeit mit voller Evidenz zu beweisen, muss man Leprafälle finden, für die keine andere Erklärungsweise möglich ist. Wir haben hier in Norwegen Stellen, die sich für solche Nachforschungen ganz gut eignen. Die Arbeiterbevölkerung der Stadt Bergen stammt fast ausschliesslich aus Gegenden, wo die Lepra einheimisch ist, und es gibt folglich in Bergen sehr viele Leute, die entweder direkt von Leprösen abstammen oder doch mit solchen verwandt sind. In 1873 hatten von den in der Pflegeanstalt bei Bergen aufgenommenen 250 Leprösen nicht weniger als 119 nahe, in Bergen wohnhafte Verwandte, nämlich 318 Geschwister, Onkel, Tanten und Vettern; viele von diesen hatten auch Kinder und rechnet man die letzteren mit, so steigt die Zahl der Verwandten wenigstens bis auf 500. Ausser diesen gab es aber auch viele andere, die lepröse Verwandte in ihrer Heimath hatten, so dass man getrost die Zahl der zu dieser Zeit mit dem präsumirten Keim der Lepra in Bergen lebenden Menschen auf mehrere Tausend anschlagen kann. Und doch ist bis jetzt kein einziger von allen diesen leprös geworden. Dies reimt sich sehr wenig oder gar nicht mit der Annahme der Erblichkeit. Eine Veränderung des Klimas kann hierbei gar nicht in Anschlag kommen und auch kaum die veränderten Lebensbedingungen und Wohnungen, um eine Zerstörung der erblichen Keime erklärlich zu machen. Die Arbeiter in der Stadt leben kaum besser als die Bauern, Verdauungsbeschwerden sind eben so häufig bei den ersteren wie bei den letzteren. Skrofulose ist häufiger bei den Kindern der Stadtarbeiter als bei denen der Bauern; die Sterblichkeit im Ganzen ist grösser. Man sollte also eher annehmen, dass die Bedingungen für die Entwickelung der latenten Keime günstige seien; und wenn doch keiner zur Entwickelung gekommen ist, bleibt wohl der einfachste und natürlichste Grund hierfür der, dass keine Keime da gewesen sind. In vollem Einklang hiermit stehen die Resultate

meiner Untersuchungen in Amerika im Jahre 1888. Auch hier gibt es viele Abkömmlinge von Leprösen und auch von diesen ist keiner leprös geworden. Wenn alle diese Nachkommen von Leprösen sowohl in Bergen als in Amerika in ihren heimathlichen Gegenden geblieben wären, kann man mit voller Sicherheit behaupten, dass ein grosser Theil von ihnen leprös geworden wäre. Und doch gedeiht die Lepra in Bergen wie in Amerika, was wir an den angeführten Fällen sehen können. Es muss also in den Gegenden, wo die Lepra heimisch ist und sich ausbreitet, ein Moment ausser der Erblichkeit sein, dass die Krankheit hervorruft. Dies können wir auch aus anderen Gründen schliessen.

Die Annahme von der Erblichkeit der Lepra stützt sich hauptsächlich oder ausschliesslich darauf, dass die meisten Fälle von Lepra Familienfälle sind, das heisst, dass die meisten Leprösen lepröse Verwandte haben. Dies ist aber offenbar nicht genug, um die Erblichkeit zu beweisen, besonders da es auch überall Fälle giebt, die durch Erblichkeit nicht erklärbar sind. Hier in Norwegen ist ungefähr $^1/_4$—$^1/_5$ aller Fälle von Lepra ohne lepröse Verwandtschaft. Bidenkap fand unter 528 Leprösen 135, die keine lepröse Verwandtschaft hatten und ich selbst fand in anderen Gegenden unter 210 Fällen 50 ohne eine solche. Sämmtliche Fälle sind von uns sehr genau, gerade auf diesen Punkt, untersucht worden, und unser Resultat stimmt ziemlich genau mit einer Berechnung, die der verstorbene Dr. Hoegh für das ganze Land gemacht hatte. Von den von Bidenkap und mir untersuchten 738 Fällen waren 176, die nachweisbar lepröse Eltern oder Grosseltern hatten, also zwischen $^1/_4$—$^1/_5$. Alle die übrigen hatten nur in Seitenlinien lepröse Verwandte. Von diesen letzteren nimmt man gewöhnlich ohne Weiteres an, dass sie lepröse Voreltern gehabt haben. Dies mag wohl sein, es kann aber auch nicht so sein. Bidenkap suchte über diese Schwierigkeit hinüberzukommen, indem er annahm, dass in gewissen Familien eine Degeneration auftrete, die sich mit der Zeit als Lepra in verschiedenen Zweigen der Familie kundgebe. Dies setzt aber voraus, dass die Lepra keine spezifische Krankheit ist, dass sie nicht durch den Leprabacillus hervorgerufen wird; denn dieser kann kaum aus einer Degeneration entstehen; es würde das eine ganz sonderbare generatio aequivoca sein. Bidenkaps Hypothese wurde auch lange bevor man den Leprabacillus kannte, aufgestellt. Nimmt man nun an, dass alle die betreffenden Patienten lepröse Voreltern gehabt haben, dann kann man dasselbe mit eben so grossem Rechte für die Patienten annehmen, die keine lepröse Verwandte haben. Damit hört aber jede Discussion auf, indem man einfach den uns bekannten Thatsachen Gewalt anthut. Halten wir uns an das, was wir wissen,

dann müssen wir versuchen, eine Erklärung für die Fälle zu finden, die ohne lepröse Verwandtschaft sind, und dann wäre es ja möglich, dass dieselbe Erklärung auch für die Familienfälle passen würde. Die Erblichkeit ist jedenfalls durch diese statistischen Erhebungen nicht bewiesen, sogar wenig wahrscheinlich geworden, da nur $^1/_4$—$^1/_5$ aller Fälle nachweisbar lepröse Voreltern hatte.

Als am meisten naheliegend muss man dann prüfen, ob nicht die Ansteckungsfähigkeit der Krankheit eine bessere Erklärung für das Vorkommen der Krankheit giebt, als die Erblichkeit.

Da man mit Ansteckung, wie es scheint, vielfach den Begriff verbindet, dass dieselbe per Distanz geschehen muss oder jedenfalls stattfinden kann, so wäre es vielleicht besser, von Uebertragung zu sprechen. Aber Niemand wird leugnen, dass die Syphilis ansteckend ist, und die steckt doch nicht per Distanz an. In welcher Weise die Lepra möglicherweise ansteckt, kann uns vorläufig gleichgültig sein; es handelt sich zunächst nur darum, Thatsachen zu finden, die die Annahme der Contagiosität plausibel machen.

Gegen die Uebertragbarkeit der Lepra ist und wird vielfach angeführt, dass in den Ehen oft, ja meistentheils, einer der Gatten leprös ist, ohne die Krankheit auf die andere Ehehälfte zu übertragen. Dies ist jedenfalls merkwürdig, wenn die Krankheit übertragbar ist, aber ein einziges Beispiel der Uebertragung müsste uns dazu auffordern, eine Erklärung dieses merkwürdigen Faktums zu suchen und das Beispiel nicht als nichtssagend zu bezeichnen. Auf meinen Reisen habe ich ein solches Beispiel gefunden. Auf einem Hofe, ca. 300 m. über dem Meeresspiegel, auf einem Abhange gegen Süden belegen, wohnte ein Ehepaar, Per Solliden und seine Frau, beide aus nicht leprösen Familien stammend. Per trieb mehrere Jahre hindurch Fischerei zusammen mit zwei Leprösen, wurde selbst leprös und starb 1841. Seine Wittwe heirathete einen anderen Mann und starb leprös 1856. Ihr zweiter Mann war 1861 leprös, auch er hatte keine lepröse Verwandte. Für diese drei Fälle ist offenbar die einfachste Erklärung die, dass die Krankheit durch Uebertragung erworben ist. Ich nehme an, dass die Frau schon beim Tode ihres ersten Mannes leprös war, ohne dass sie es selbst wusste, oder ohne dass andere es sehen konnten, und ebenso der zweite Mann beim Tode seiner Frau. Die Anfangssymptome der Lepra sind uns so unbekannt, dass die Diagnose in frischen Fällen kaum zu stellen wäre, wenn wir sie zu sehen bekämen. Was wir jetzt frische Fälle nennen, sind wahrscheinlich solche, die schon mehrere Jahre alt sind.

Ein anderer Einwand gegen die Kontagiosität der Lepra ist die, dass Aerzte und Wärter in Leprahospitälern nie leprös werden.

Hierzu will ich erstens bemerken, dass die Fälle von Ansteckung der Aerzte und Wärter in den syphilitischen Abtheilungen der Hospitäler jedenfalls sehr selten sind, und doch ist hier wahrscheinlich die Gelegenheit für Uebertragung viel günstiger als bei Lepra, und zweitens kann ich mittheilen, dass ein Mann 10 Jahre, nachdem er seinen Dienst als Badediener im Lungegårdshospital bei Bergen verlassen hatte, leprös war, und dass eine Frau 3 Jahre, nachdem sie ihren Dienst als Wäscherin in der Pflegeanstalt für Lepröse bei Bergen aufgegeben hatte, leprös war. Der Mann gab an, dass er keine lepröse Verwandte hatte, was auch wahrscheinlich ist, weil er aus einer Gegend stammte, wo wenig Lepra vorkommt, und weil er mit keinem der seit 1856 angemeldeten Leprösen verwandt war. Was die Frau betrifft, so habe ich mich selbst durch Untersuchungen in ihrer Heimath davon überzeugen können, dass es in ihrer Familie keine Lepröse gab. Für diese zwei Fälle muss gleichfalls Ansteckung als nächstliegender Grund der Krankheit angesehen werden.

Es muss dann weiter von Interesse sein, die Verhältnisse bei der Ausbreitung der Krankheit in den Landdistrikten genauer zu studiren von dem Gesichtspunkte aus, dass möglicherweise Ansteckung dieselbe eben so gut, oder vielleicht besser, erklärlich machen würde, als die Erblichkeit.

Die Krankheit kommt in Norwegen hauptsächlich längs der Küste vor. Im Binnnenlande giebt es nur eine Gegend dicht bei der schwedischen Grenze, wo die Lepra vorkommt, und zwar nur in wenigen Fällen. Die Krankheit besteht hier jedenfalls, seitdem unsere regelmässigen Zählungen der Leprösen durch die Aerzte 1856 ihren Anfang nahmen. Ausserdem kommen einige zerstreute Fälle hier und da im östlichen Theil des Landes vor; diese Fälle sind fast sämmtlich ohne lepröse Verwandte. Andeutung von Ansteckung liegt nur in sofern vor, als einige Patienten sich einige Zeit in leprösen Gegenden aufgehalten haben. In Finmarken, dem nördlichsten Theil des Landes, sind früher mehrere Fälle von Lepra vorgekommen und hier auch bei von Finland eingewanderten Kvänen oder Finnländern. Da nun die Lepra in Finland nicht ganz unbekannt ist, so kann man für diese Fälle die Erblichkeit nicht ohne Weiteres ausschliessen. Es werden aber auch in Finmarken grosse Seefischereien betrieben, und zu diesen Fischereien sind früher nicht wenige Lepröse von Nordland gekommen; man kann daher eben so gut annehmen, dass diese leprösen Fischer einige Einwohner Finmarkens angesteckt haben und unter ihnen auch die Finländer. Jetzt giebt es dort keine Lepra mehr, was gleichfalls merkwürdig sein würde, wenn die Krankheit erblich wäre. Für das Vorkommen der Lepra längs der ganzen Westküste ist dann natürlich das Klima und das harte

Leben in Anschlag gebracht worden. Es giebt aber Stellen im Innern der Fjords, wo das Klima gar nicht abschreckend ist, vielmehr angenehm, und wo das Leben nicht härter oder mühsamer ist, als an vielen anderen Stellen, und doch kommt die Lepra daselbst vor, nicht nur bei den Aermeren der Bevölkerung, sondern auch bei den Gutsituirten und Wohlhabenden. Was aber bis in die letzten Jahre hinein sehr mangelhaft gewesen und es zum Theil noch jetzt ist, das ist die Reinlichkeit der Bevölkerung. Ganz bezeichnend in dieser Beziehung ist, dass in den ersten Jahren bis ungefähr 1875, solange ich als Arzt der Pflegeanstalt für Lepröse bei Bergen funktionirte, kaum je ein Lepröser aufgenommen wurde, der nicht Scabies hatte. Jetzt kommt Scabies nie bei ihnen vor. Die frühere, allgemeine Ausbreitung der Scabies veranlasste auch den verstorbenen Dr. Hoegh, anzunehmen, dass die Lepra mit der Scabies übertragen würde. Jedenfalls zeugt die Ausbreitung der Scabies davon, dass eben nicht gar so leicht übertragbare Krankheiten einen günstigen Boden in Norden finden konnten. Bedenkt man ferner, dass unsere Bevölkerung früher fast gar keine Furcht vor Lepra gehabt hat, dass die Leprösen in keiner Weise von dem intimsten Umgange mit Gesunden ausgeschlossen wurden, dass Niemand etwas dagegen hatte, mit einem Leprösen in demselben Bette zu schlafen, dann muss eingestanden werden, dass die Verhältnisse in Norwegen für die Ausbreitung einer schwer übertragbaren Krankheit günstige gewesen sind. Es ist auch überall an der Westküste Norwegens Sitte, dass mehrere Personen in demselben Bette schlafen; es giebt nämlich überall zu wenig Betten für die Bevölkerung. Dazu ist die Gastfreundschaft eine sozusagen heilige Pflicht. Kommt ein Lepröser zu Besuch, so wird er vom Wirthe eingeladen, mit ihm zu schlafen; besucht ein Gesunder einen Leprösen, und dieser bietet ihm sein Bett an, dann wäre es zu unhöflich, wollte er das Bett nicht benutzen. Ausserdem ist der Fatalismus der Bauern ein solcher, dass sie meinen, es sei von Gott so bestimmt, wenn Jemand krank werden solle, und dann nütze es Nichts, Vorsichtsmassregeln zu treffen.

Kann man sich nun, mit diesen Verhältnissen vor Augen, wohl denken, dass die Lepra, selbst wenn sie nur schwer übertragbar sei, in Norwegen so grosse Ausbreitung gewinnen konnte, so gilt es doch, für gewisse Lokalitäten nachzuweisen, dass das Vorkommen der Krankheit eben so gut durch Ansteckung wie durch Erblichkeit erklärlich ist, oder sogar noch besser, wenn man die Wahrscheinlichkeit der zwei Ursachen gegen einander wägt; denn nur davon kann vorläufig die Rede sein, obwohl ich nach den oben mitgetheilten Erfahrungen aus Bergen und Amerika es schon als ziemlich unwahrscheinlich ansehen muss, dass die Erblichkeit von irgend einer Bedeutung sein

könne. Ich werde also einige Beobachtungen, die ich auf meinen Reisen in leprösen Landesgegenden gemacht habe, mittheilen.

Ungefähr in der Mitte engt sich der Nordfjord bedeutend ein; auf der einen Seite liegen drei Höfe, Thorheim genannt, die alle drei von verschiedenen Zweigen derselben Familie bewohnt sind, auf der anderen Seite liegen sechs Höfe, die alle von verschiedenen Familien bewohnt sind. Auf diesen Höfen sind im Ganzen 15 Fälle von Lepra vorgekommen, und von diesen 15 sind nur drei ohne lepröse Verwandtschaft. Es scheint also vorläufig, als spiele hier die Erblichkeit eine grosse Rolle. Sehen wir aber näher zu und betrachten wir die Vertheilung der Kranken, so finden wir auf den drei Thorheimhöfen sechs Lepröse in derselben Familie und auf der anderen Seite des Fjords neun Lepröse in sechs Familien und unter diesen neun Fällen drei, die ohne lepröse Verwandtschaft sind. Dies durch Erblichkeit zu erklären wird unmöglich; dagegen wird die Vertheilung der Fälle durch Ansteckung ganz leicht verständlich. Dass die Lepra auf den Thorheimhöfen eine Familienkrankheit werden muss, liegt auf der Hand, auch wenn sie durch Ansteckung entstanden ist, und dass die Krankheit auf der andern Seite des Fjords sechs verschiedene Familien mit nur drei Fällen mehr trifft, wird auch verständlich, wenn sie durch Ansteckung ausgebreitet ist, und ferner, dass unter diesen auch drei Fälle sind, die keine lepröse Verwandtschaft besitzen.

Dass die Lepra an die Ortschaft und nicht an die Familien gebunden ist, wird auch durch die folgende Beobachtung bekräftigt. Auf einem sonnigen Abhange liegen drei Höfe: Skreppen, Skinlo und Sätre; die Häuser der drei Höfe liegen dicht beisammen und bilden das, was wir in Norwegen ein Tun nennen, was ungefähr einem Dorfe entspricht. Hier wohnen acht Familien beisammen, die nicht verwandt sind; die Familien, die in einem Tun zusammen wohnen, sind äusserst selten verschwägert; man heirathet ausserhalb des heimatlichen Tuns. In diesen acht Familien sind elf Fälle von Lepra vorgekommen, und in den übrigen anderswo wohnenden Zweigen derselben Familie kam keine Lepra vor. Wäre nun die Lepra erblich, dann würde dies höchst merkwürdig sein; wenn sie aber ansteckend ist, dann ist es ganz natürlich, dass die Familienzweige, die, sonst unter ganz denselben Verhältnissen wie die infizirten lebend, keiner Ansteckung ausgesetzt gewesen sind, auch keine Leprafälle aufzuweisen haben. Auch wird es verständlich, dass an derselben Ortschaft so viele Familien von der Krankheit heimgesucht werden.

Was wir in diesem letzten Beispiel gesehen haben, nämlich dass nur die Zweige einer Familie, die an einer inficirten Stelle wohnen, von der Lepra befallen werden, habe ich auch an mehreren anderen

Stellen gefunden, und ferner einzelne Individuen, die von leprafreien Gegenden nach leprös inficirten übergesiedelt und dort leprös geworden sind.

Alles dies deutet mit Bestimmtheit dahin, dass es in den leprös inficirten Orten ein Etwas geben muss, das Lepra erzeugt. Da nun weder das Klima noch die Nahrungsmittel an diesen Stellen andere sind, als an vielen leprafreien, so bleibt kaum etwas Anderes übrig, als anzunehmen, dass die Krankheit sich durch Ansteckung ausbreite. Dass die Lepra dann an Stellen, wo sie einheimisch geworden ist, mehr Familienfälle als andere hervorruft, wird auch leicht erklärlich, weil Familienmitglieder häufigeren und intimeren Umgang mit einander pflegen, als mit anderen Leuten; jedenfalls gilt dies als Regel Ausnahmen kommen natürlich vor, und diese können die Fälle erklären, die keine lepröse Verwandtschaft haben.

Besonders gut scheint mir diese Erklärungsweise für eine Lokalität, die ich jetzt näher behandeln werde, zu passen. Noestdal in Söndfjord hat früher von allen Stellen in Norwegen die grösste Zahl von Leprösen im Verhältniss zur Bevölkerung gehabt. Das Thal hat 3—4000 Einwohner und diese sind in zahlreichen Tun oder Dörfern vertheilt. Wie sonst gilt es auch hier, dass die Familien, die in einem Tun wohnen, sehr selten verwandt sind; ihre Verwandte haben die Familien in anderen Tun. Die, welche in der Mitte des Thals wohnen, heirathen im oberen und unteren Theile und umgekehrt. In dieser Weise sind im Laufe der Zeit die Familien so durcheinander verweht worden, dass es fast unmöglich wird, sie auseinander zu halten. Unter diesen Umständen ist es natürlich, dass die meisten Leprafälle Familienfälle sind, aber auch hier gibt es ungefähr ein Fünftel, das keine lepröse Verwandtschaft besitzt. Während nun diese Fälle durch Erblichkeit als einzigen Erklärungsgrund gar nicht zu verstehen sind, werden sie durch die Annahme von Ansteckung, wie oben auseinandergesetzt, sehr gut erklärlich.

Es lässt sich kaum läugnen, dass die Ansteckung in den hier mitgetheilten Beobachtungen eine bessere Erklärung für das Vorkommen der Lepra gibt, als die Erblichkeit.

Ein noch besseres Argument hierfür geben aber die Resultate unserer Maassregeln gegen die Krankheit in Norwegen. Wir hatten früher nur eine Anstalt, das St. Georgs-Hospital in Bergen, wo Lepröse von einem beschränkten Landestheile aufgenommen wurden. Erst durch die Untersuchungen Danielssens und des verstorbenen Boeck wurde zuerst eine eingehende Kenntniss der Pathologie sowie der grossen Ausbreitung der Krankheit erworben und die allgemeine Aufmerksamkeit auf dieselbe hingelenkt. Den Anstrengungen dieser Männer verdanken wir auch, dass zuerst in

Bergen das Lungegårdshospital errichtet wurde zum weiteren Studium der Pathologie und Heilbarkeit der Krankheit, und dass später drei grosse Pflegeanstalten für Lepröse eingerichtet wurden, eine in Bergen 1856, und 1861 zwei, die eine bei Molde, die andere bei Drontheim. Von 1856 an wurden auch regelmässige jährliche Zählungen der Leprösen durch die Bezirksärzte eingeführt. Es bestand die Absicht, in diesen Anstalten eine gewisse Zahl der Leprösen auf Kosten des Staates zu verpflegen und zugleich die in den Anstalten Aufgenommenen an der Fortpflanzung zu verhindern. Zu gleicher Zeit wurde auch erreicht, dass die in den Anstalten aufgenommenen Leprösen vom Umgang mit der gesunden Bevölkerung abgehalten wurden. Dass dies von Bedeutung sein würde, daran dachte man damals nicht, weil Danielssen und Boeck bei ihren Untersuchungen zu dem Resultat gekommen waren, dass die Krankheit nicht ansteckend sei.

Der Eintritt in die Anstalten war ein freiwilliger und ist noch fortwährend hauptsächlich ein solcher. In den letzten Jahren ist jedoch durch Gesetz bestimmt, dass Lepröse, die der Armenunterstützung anheimgefallen sind, in den Anstalten verpflegt werden müssen, und ferner, dass die Kommunalverwaltungen, die zugleich als Gesundheitskommissionen fungiren, bestimmen können, dass ein Lepröser, der nicht zu Hause ausreichend isolirt lebt, in eine Anstalt geschickt werden kann. Die grösste Zahl der in den Anstalten in einem Jahr untergebrachten Leprösen ist 788 gewesen; da waren sämmtliche Anstalten besetzt. Seit 1870 ist die Zahl allmählich geringer geworden, was mit der Abnahme der Krankheit zusammenhängt.

Es ist leider unmöglich, genaue Kenntniss von der Zahl der Leprösen vor 1856 zu erhalten. Im Jahre 1836 wird die Zahl 659 angegeben, und 1845 die Zahl 1122; 1856 waren es 2873. Die letzte Ziffer ist ziemlich richtig; sie ist nämlich das Resultat genauer Zählungen durch die Aerzte, die zwei früheren Zahlen sind aber unzweifelhaft zu niedrig; 1836 und 1845 wurden die Zählungen nicht von den Aerzten vorgenommen, und noch jetzt werden jedes Jahr viele Fälle übersehen, weil es den Patienten sehr leicht gelingt, ihre Krankheit, sogar mehrere Jahre lang, zu verheimlichen. Gewöhnlich wissen wir erst ungefähr 10 Jahre später, wie gross die wahre Zahl der Leprösen in einem bestimmten Jahre war. So gab die ursprüngliche Zählung 1856 nur 2113 Lepröse, während wir durch die späteren Zählungen wissen, dass in diesem Jahre thatsächlich 2873 Lepröse existirten. Der Unterschied beträgt 760, die also bei der Zählung 1856 übersehen wurden. Nehmen wir nun an, dass 1836 und 1845 eben so viele übersehen worden sind, so würden

wir für diese Jahre die Zahlen 1419 und 1882 erhalten; um dieselbe Zahl, wie 1856 zu bekommen, müsste man 1836 noch weitere 1454 Fälle und 1845 991 Fälle übersehen haben, im Ganzen 2214 und 1751 Fälle. Dies scheint kaum wahrscheinlich, denn die Krankheit ist seit vielen Jahrhunderten der Bevölkerung wohl bekannt. Dass noch jedes Jahr viele Fälle übersehen werden, kommt hauptsächlich daher, dass die Patienten ihre Krankheit verheimlichen. Dasselbe ist 1836 und 1845 wohl der Fall gewesen, dass aber die Zahl der Verheimlichungen in jenen Jahren eine so grosse hätte sein sollen, ist wenig wahrscheinlich. Wir können daher mit ziemlicher Sicherheit annehmen, dass die Krankheit seit den 30ger Jahren im Zunehmen gewesen ist. Zu demselben Resultat kommen wir durch eine andere Betrachtung. Es ist höchst selten, dass die neu entdeckten Leprösen eine so kurze Krankheitsdauer haben, wie 1 oder 2 Jahre. Wir können daher annehmen, dass wir durch die seit 1856 eingeführten regelmässigen Zählungen alle die Leprösen kennen gelernt haben, die in den Jahren 1851—55 neu hinzugekommen sind, und es zeigt sich, dass diese Zahl etwas kleiner ist, als die Zahl der neuen Fälle in den Jahren 1856—60. Hieraus kann man mit ziemlich grosser Sicherheit schliessen, dass die Zahl der Leprösen in den letzten fünf Jahren grösser gewesen ist, als in den vorhergehenden. Wenn nichtsdestoweniger die Zahl der Leprösen beim Ausgange des Jahres 1860 kleiner war als 1856, dann wird dies kaum seinen Grund darin haben können, dass die Krankheit im Aussterben begriffen ist, wie Baumgarten meint. Seit 1860 hat die Zahl der Kranken in Norwegen stetig abgenommen und besonders schnell seit 1868. Ich darf mit Rücksicht hierauf auf die Tabelle verweisen, die ich auf dem 8. internationalen Aerztekongress in Kopenhagen demonstrirt habe, und die in dem Compte rendu des Kongresses publicirt ist. Folgende Zusammenstellung der Zahlen demonstrirt gleichfalls ganz gut die Abnahme bis 1880.

Jahre.	Neue Fälle.	Gestorben.	In den Anstalten Isolirte.	Zahl der Leprösen am Ende des Jahres: in den Anstalten.	Zahl der Leprösen am Ende des Jahres: in ihrer Heimath.	Zusammen.	Jahr.
1851—55	1116	—	—	235	2638	2873	1856
1856—60	1172	671	589	539	2252	2791	1860
1861—65	1051	548	738	772	1951	2723	1865
1866—70	989	500	584	764	1787	2551	1870
1871—75	717	456	446	623	1518	2141	1875
1876—80	495	364	416	617	1121	1728	1880
	5533	2539	2773				
		5312					

Ich gehe nicht länger als bis 1880, um verlässliche Zahlen zu haben.

Die Abnahme lässt sich, wie aus der Tabelle ersichtlich, gar nicht durch Sterblichkeit allein erklären, vielmehr werden die Gestorbenen und die Isolirten nicht durch den Zugang aufgewogen. Während der Zugang des Zeitraumes von 51—55 kleiner ist, als derselbe im folgenden Abschnitt 56—60, wird er in jeden folgenden 5 Jahren stetig kleiner. Dies könnte nun möglicherweise nach Baumgartens Auffassung mit dem natürlichen Aussterben der Krankheit erklärt werden, ich werde aber weiter unten zeigen, dass auch diese Erklärung kaum haltbar ist. Es liegt näher, anzunehmen, dass die Isolirten Niemanden haben anstecken können, und dass daher der Zugang abgenommen hat. Sonst müsste das natürliche Aussterben der Krankheit plötzlich und gerade gleichzeitig mit dem Anfange der strengeren Isolirung eingesetzt haben, und das würde doch gar zu merkwürdig sein. Dass eine etwaige Abnahme der Erblichkeit mit der Abnahme der Krankheit keinen Zusammenhang haben kann, liegt auf der Hand; dazu ist der Zeitraum zu kurz; es bedürfte gewiss mehrerer Generationen, damit eine Abnahme der Erblichkeit sich geltend machen könnte. Wenn man aber sieht, dass $^1/_5$ bis $^1/_3$ sämmtlicher Leprösen in den Antsalten isolirt sind, dann kann man kaum anderes annehmen, als dass diese Isolation zur Abnahme beigetragen hat, und die Isolation kann in keiner anderen Weise als dadurch wirken, dass sie ein schädliches Moment von den Heimathstätten der Lepra fern hält; dieses schädliche Moment kann vernünftiger Weise nichts Anderes sein, als das Ansteckungsvermögen der Isolirten. Wie man es unter Berücksichtigung der erörterten Verhältnisse anders erklären sollte, ist mir jedenfalls unerfindlich.

Die Wirkung der Isolation tritt noch schärfer hervor, wenn wir zwei Distrikte einander gegenüber stellen, die mit Rücksicht auf die Lebensverhältnisse einander so ziemlich gleich sind oder vielmehr waren, denn was die Reinlichkeit betrifft, hat Söndfjord jetzt einen weiten Vorsprung vor Nordmöre; dies sind zwei solche Distrikte. Die Zahlen stellen sich folgendermaassen für

Söndjord.

Jahre.	Neue Fälle.	%	Gestorben.	%	In den Anstalten untergebracht.	%	Lepröse in der Heimath.	Jahr.	
							431	1856	
1857—60	174	10,1	83	4,8	211	12,3	307	1860	70,9 %
1861—65	158	8,9	61	3,4	144	8,1	253	1855	tuberkulös
1866—70	135	10,4	52	4,0	137	10,4	198	1870	Lepröse.
1871—75	82	7,6	50	4,8	86	8,3	132	1875	

für Nordmöre.

Jahre.	Neue Fälle.	%	Gestorben.	%	In den Anstalten untergebracht.	%	Lepröse in der Heimath.	Jahr.	
							107	1856	
1857—60	63	14,7	32	7,4	14	3,2	120	1860	
1861—65	88	15,5	43	7,5	45	7,8	118	1865	79,9 % tuberkulös Lepröse.
1866—70	91	15,8	40	6,8	43	7,4	120	1870	
1871—75	57	9,7	42	6,6	40	6,3	90	1875	

Mit Rücksicht auf die Procentberechnung muss ich bemerken, dass ich versucht habe, die Gesammtzahl der in je 5 Jahren daheim lebenden Leprösen annäherungsweise zu bestimmen, und von diesen Zahlen die Procente in jeden nachfolgenden 5 Jahren zu berechnen. Ich nehme nämlich an, dass die in einem Jahrfünft entstehenden neuen Fälle durch Ansteckung von den in den vorhergegangenen 5 Jahren daheim lebenden herstammen. Ich darf nicht behaupten, dass man hierbei ganz genaue Procentzahlen bekommt; da aber die Berechnung in derselben Weise für beide Distrikte gemacht ist, kann man annehmen, dass die möglichen Fehler gleichmässig vertheilt sind, und dass man für eine Vergleichung jedenfalls eine zuverlässige Basis bekommt. Man sieht nun gleich, dass die Krankheit in Söndfjord weit mehr abgenommen hat als in Nordmöre, trotzdem dass die Sterblichkeit in Nordmöre eine weit grössere ist als in Söndfjord. Dagegen sind aber von Söndfjord verhältnissmässig viel mehr Lepröse in die Anstalten verlegt und dadurch isolirt worden, als von Nordmöre. In diesem Distrikte ist anfangs die Anstaltsverpflegung lange nicht ausreichend gewesen, um die Heimathstätten der Lepra zu evacuiren; daher nimmt die Krankheit noch so lange zu, und erst, nachdem durch ein Jahrzehnt hindurch eine etwas umfassendere Isolation stattgefunden hat, fängt die Abnahme an.

Nach Allem, was ich hier vorgebracht habe, finde ich, dass die Contagionstheorie die beste Erklärung abgibt, sowohl für die Ausbreitung der Lepra in Norwegen, als für die seit 1856 eingetretene Abnahme der Krankheit. Ausser den oben mitgetheilten Beispielen einer wahrscheinlichen Ansteckung könnten noch viel mehr angeführt werden; da sie aber nichts Weiteres beweisen, als die schon mitgetheilten, unterlasse ich, dieselben anzuführen.

Aus dem, was ich früher über die Erblichkeit geäussert habe, geht hervor, dass ich die Lepra als eine *ausschliesslich ansteckende und gar nicht erbliche Krankheit* ansehe. Es könnte nun weiter die Frage sein, ob nicht möglicherweise eine ererbte Disposition für die Infection existire. Dies ist von *Arning*, und

hier in Norwegen von Kaurin angenommen worden. Man müsste dann annehmen, dass in den Familien, in welchen viele Leprafälle vorkommen, mit Sicherheit etwas Krankhaftes oder irgend eine Schwäche nachzuweisen wäre. Das ist aber nach meiner ziemlich ausgedehnten Kenntniss solcher Familien gar nicht der Fall. Gerade im Gegentheil habe ich zwischen Mitgliedern lepröser und gesunder Familien gar keinen Unterschied in Bezug auf körperliche oder geistige Fähigkeiten gefunden, vielmehr sehr oft die Kinder Lepröser sehr kräftig und gesund gesehen. Die Bevölkerung Norwegens in jenen Gegenden, in welchen die Lepra vorkommt, ist durchgehend eine muskelstarke und arbeitstüchtige, und gegen irgend eine Degeneration der Bevölkerung kann wohl angeführt werden, dass in Nordre Bergenhus, wo früher und noch jetzt die meisten Leprafälle vorgekommen sind, am wenigsten Geisteskrankheit in ganz Norwegen zu finden ist.

Es wäre sehr wünschenswerth, dass wir angeben könnten, in welcher Weise und unter welchen Umständen die Lepra übertragbar sei. Darüber wissen wir aber Garnichts. Es scheint, dass die Uebertragung mitunter durch Kleidungsstücke geschehen kann; jedenfalls liegen Berichte vor, die das annehmen lassen. Ob nun möglicherweise dabei Sporen der Leprabacillen eine Rolle spielen, wissen wir nicht. Wir wissen überhaupt nicht, ob die Leprabacillen Sporen bilden. Die von mir früher als Sporen angesehenen Körner sind offenbar nur Zerfallsprodukte der Bacillen. Neisser hat zuerst auf helle Lücken in den Bacillen aufmerksam gemacht, und diese Lücken ist er geneigt, als Sporen anzusehen. Im vorigen Jahre habe ich aber in einem Knotenstück, das 8 Tage bei 37^0 C. auf Fleischwasser-Pepton-Agar-Gelatine gelegen hatte, fast alle Bacillen mit hellen Lücken versehen gefunden, und da nun bisher alle meine Kulturversuche die oben genannten Körner zum Resultat haben, bin ich am meisten geneigt die hellen Lücken als Anfangserscheinung des Zerfalles anzusehen. Am wahrscheinlichsten scheint es jedenfalls zu sein, dass die Uebertragung meistens eine direkte von Person auf Person ist, und dafür, dass die Form der Krankheit, ob knotig oder fleckig, kaum von der verschiedenen Virulenz der Bacillen abhängig ist, scheint die Beobachtung zu sprechen, dass ich im vorigen Januar ein Mädchen fand, welches anästhetisch leprös war mit rothen, über den ganzen Körper zerstreuten Flecken, und ihre Krankheit wahrscheinlich vor einigen Jahren durch Zusammenliegen im Bette mit einem knotig leprösen Mädchen erworben hatte.

Man kann wohl auch annehmen, dass die Bacillen in irgend einer Weise inoculirt werden müssen, und da nun bei der knotigen Form viel öfter Ulcerationen vorkommen, in deren Secret die Bacillen zu finden sind, und da überhaupt in der knotigen Form weit zahl-

reichere Bacillen als in der anästhetischen vorkommen, so darf man annehmen, dass die knotige Form auch in Bezug auf die Uebertragung die gefährlichste ist. Dies scheint durch die statistische Untersuchung bekräftigt zu werden. Wir haben in Norwegen eine Gegend, in der vorwiegend anästhetische Lepra vorkommt; es ist dies Indre Sogn, wo das Klima nicht so rauh und feucht ist, wie sonst längs der Küste; man hat hier gewöhnlich einen ziemlich trockenen und warmen Sommer, und Winter mit Schnee und Eis. Stellt man das Vorkommen der Lepra in Sogn dem Vorkommen der Lepra in Nordmöre gegenüber, so sieht man, dass die Procentzahlen der neuen Fälle in Sogn viel niedriger sind als in Nordmöre.

Indre Sogn.

Jahre.	Neue Fälle.	%	Daheimlebende Leprösen. im Fünfjahre			Zusammen.
			knotige.	%	anästhet.	
1856—60	61	9,5	367	57,6	270	637
1861—65	45	9,8	192	42,1	264	456
1866—70	31	8,2	143	36,9	244	387
1871—75	38	10,7	134	38,1	218	352
1876—80	16	5,5	112	38,0	176	288
Nordmöre.						
1856—60	80	23,6	278	82,2	60	338
1861—65	88	23,2	278	73,3	101	379
1866—70	91	22,6	283	70,4	119	402
1871—75	57	14,3	290	73,1	107	397
1875—80	43	13,1	242	73,5	87	329

Trotzdem dass in Sogn mehr Lepröse gewesen sind als in Nordmoere, ist doch nie die Zahl der neuen Fälle dort so hoch gestiegen wie hier, und das, meine ich, hängt damit zusammen, dass in Sogn weit weniger knotige Lepra vorgekommen ist. Die Procente habe ich in diesem Falle von den in demselben Jahrfünft daheim lebenden berechnet, und diese Zahlen sind, glaube ich, ziemlich genau, wenn auch nicht vollständig. Sie sind dadurch gefunden, dass ich jeden seit 1856 aufgezeichneten Leprösen, bis er in eine Anstalt vergelegt wurde oder gestorben ist, als daheim lebend aufgeführt habe. Die Ungenauigkeit rührt daher, dass z. B. ein 1861 aufgezeichneter Lepröser möglicherweise schon 1856 krank gewesen ist, während er in meiner Tabelle nur seit 1861 mitgerechnet ist. Dieser Fehler ist aber wahrscheinlich gleichmässig über den ganzen Zeitraum vertheilt, so dass er kaum eine wesentliche Verrückung des Resultats bedingt. Die Zahl der neuen Fälle von 1876—80 ist wahrscheinlich gleichfalls zu klein; es ereignet sich nämlich nicht selten, dass Lepröse

aufgezeichnet werden, die eine Krankheitsdauer von 10—15 oder noch mehr Jahren haben. Uebrigens ist es auch möglich, dass der Zugang procentisch auch wirklich niedriger geworden ist, denn seit Anfang der 70ger Jahre ist nachweisbar eine merkwürdige Besserung in der Reinlichkeit unserer Bauern eingetreten und seit derselben Zeit haben sie auch angefangen, Furcht vor den Leprösen und der Krankheit zu empfinden, so dass sie nicht länger so unbeschränkt mit den Kranken verkehren. Hierauf gründe ich eine günstige Prognose für die Zukunft; wahrscheinlich wird die Lepra in Zukunft schneller abnehmen, als bisher.

Aus den Zahlen geht ferner hervor, dass eine Abnahme in der Virulenz der Krankheit bis 1870 jedenfalls nicht stattgefunden hat. Dass eine solche plötzlich mit dem Jahre 1870 oder 1871 einsetzen sollte, scheint wenig wahrscheinlich; ich finde es viel wahrscheinlicher, dass die eben hervorgehobenen Umstände, eine grössere Reinlichkeit und grössere Furcht vor der Krankheit, von Bedeutung sein könnten. Die Lepra ist offenbar keine leicht übertragbare Krankheit, und wenn zur Uebertragung eine Inoculation nöthig ist, dann ist es leicht begreiflich, dass eine verbesserte Hautpflege gegen die Uebertragung schützen kann.

Ich will schliesslich noch hervorheben, dass bei der Radesyg, der dittmarschen Krankheit und den anderen endemischen Syphilisformen, die Uebertragungsweise sehr oft eine andere gewesen ist, als die gewöhnliche, und oft genug eine nicht eruirte. Daraus hat doch Niemand den Schluss gezogen, dass die Syphilis nicht übertragbar sei, oder dass diese Fälle einer anderen Krankheit zugehört hätten. Wenn nun die Uebertragungsweise der Lepra bisher unaufgeklärt ist, so darf man daraus eben so wenig schliessen, dass die Lepra nicht übertragbar sei, wenn das Vorkommen der Krankheit durch die Uebertragbarkeit am besten erklärt wird. Dies glaube ich in diesen Zeilen für das Vorkommen der Lepra in Norwegen nachgewiesen zu haben, und ich zweifle nicht daran, dass man überall zu demselben Resultat kommen würde, wenn man so genaue Kenntniss von dem Vorkommen der Krankheit erlangen könnte, wie wir dieselbe in Norwegen besitzen.

G. Armauer Hansen

Bergen 20-3-91

Ueber die Einwirkung des Koch'schen Mittels („Tuberculin") auf die Impftuberkulose der Kaninchen

von

Professor Dr. Baumgarten
in Tübingen.



Im Anschlusse an meine erste Untersuchung eines mit „Tuberculin" behandelten Falles, publicirt im „Württembergischen Medicinischen Correspondenzblatt", Bd. LX. No. 33 (18. Dezember 1890), worin ich bereits das Fehlen jedes aussergewöhnlichen Verhaltens der Tuberkelknötchen und speziell auch an den Lupustuberkeln den Mangel der ihnen auch sonst fehlenden gewöhnlichen Verkäsung konstatirte, habe ich, unter Mitwirkung von Herrn Dr. Gramatschikoff aus Petersburg, eine grössere Reihe von Versuchen an Kaninchen angestellt, deren Zweck war, anatomisch und histologisch zu ermitteln:

1. Die pathologischen Reactionserscheinungen in der Umgebung der künstlich erzeugten Originär-Tuberkel nach erfolgter Tuberculin-Injection.

2. Den Einfluss der Injection auf das „tuberkulöse Gewebe" (i. e. das Gewebe der Tuberkel) sowie auf die Tuberkelbacillen.

3. Das etwaige Vermögen der Injection zur Immunisirung des Gewebes, erstens des den Tuberkel begrenzenden behufs Verhütung der örtlichen Propagation, zweitens der Gewebe des Gesammtkörpers behufs Verhütung der allgemeinen Infection und zwar a) bei Injection vor erfolgter Inoculation; b) bei Injection in eng an einander liegenden Zeiträumen nach erfolgter Inoculation.

4. Den Einfluss der Injection auf die metastatisch gebildeten Tuberkel.

Die Beantwortung von Punkt 2 und 4 beleuchtet die Frage der curativen, diejenige von Punkt 3 die Frage der prophylaktischen Wirkung des Koch'schen Mittels.

Als Infectionsstelle wurde in der überwiegenden Mehrzahl der Experimente die vordere Augenkammer des albinotischen Kaninchens gewählt, einerseits, weil dieselbe ein unvergleichlich günstiges Beobachtungsfeld für die makroskopische Beobachtung abgiebt, andererseits, weil, da mir das Verhalten der intraocularen Impftuberkulose aus früheren Untersuchungen sehr genau bekannt war, Abweichungen um so sicherer konstatirt werden konnten. Zur Ergänzung wurden indessen auch einige Versuche mit subcutaner und intraperitonealer Impfung gemacht.

Als Infektionsstoff wurden theils mässig virulente Reinkulturen von Tuberkelbacillen, theils junge Perlsuchttuberkel, theils Kaninchenimpftuberkel, theils erheblich abgeschwächte Bacillen, welche den Heerden einer eigenthümlichen Form von Impftuberkulose entstammten, wie sie im hiesigen Institut durch die Herren DDr. Troje und Tangl[1]) durch Verimpfung von längere Zeit ausserhalb des lebenden Körpers mit Jodoform zusammengebrachten Tuberkelbacillen erhalten wurde, verwendet.

Es wurden acht Versuchsreihen angestellt mit im Ganzen 40 Thieren; in jeder Versuchsreihe blieb ein Theil der geimpften Thiere als Controlthiere von den Injectionen ausgeschlossen.

Ich schildere hier die Ergebnisse in zusammenfassender Darstellung nach den oben aufgestellten Gesichtspunkten; einen detaillirten Bericht über die Beobachtungsresultate, einschliesslich der gesammten klinischen Symptome, wird Herr Dr. Gramatschikoff an anderer Stelle bringen.

Was zunächst die sub 1 und 2 aufgeworfenen Fragen betrifft, so haben die Untersuchungen hierüber folgendes ergeben:

Nach Einführung kleiner (0,05 g) oder grösserer (bis 1,0 g) Dosen des Mittels tritt bei mit beginnender oder vollentwickelter Augentuberkulose behafteten Thieren stets die von Koch beschriebene eclatante lokale und allgemeine Reaction auf. Die Körpertemperatur steigt auf 40—41 ⁰ C. und darüber; einige Male wurde auch eine Art Schüttelfrost beobachtet. Uebrigens ist zu bemerken, dass grosse Dosen des Mittels (1,0 g) auch bei nicht geimpften, ganz gesunden Thieren eine Erhöhung der Körpertemperatur bis 41 ⁰ C. und darüber verursachten. — Die lokalen Reactionserscheinungen fallen, wenn die Injectionen in der sogenannten „Incubationsperiode" d. h. der Zeit zwischen der Inoculation und dem Hervortreten der ersten ma-

---

[1]) Cf. Troje und Tangl, Ueber die antituberkulöse Wirkung des Jodoforms und über die Formen der Impftuberkulose bei Impfung mit experimentell abgeschwächten Tuberkelbacillen (Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologischen Institut zu Tübingen, herausgegeben von Dr. P. Baumgarten. Bd. I, Heft 1. H. Bruhn, Braunschweig.

kroskopischen Tuberkelknötchen, vorgenommen werden, um so schwächer aus, je kürzere Zeit nach der Inoculation verflossen ist; 5—6 Tage lang post inoculationem sind die Reactionen noch fast gleich 0. Auf die Injectionen nach dieser Zeit gerathen die tuberkulösen Bulbi und meist auch die Augenlider in einen Zustand mehr oder minder starker Hyperämie, um so stärker, je ausgedehnter der tuberkulöse Process entwickelt ist, welcher Hyperämie alsbald eine ausgesprochene entzündliche Exsudation, ausgedrückt in mehr oder minder bedeutender schleimig-eitriger Secretion der Conjunctiva, entzündlicher Trübung der brechenden Medien und exsudativer Verschleierung der Iris nachfolgt. Sehr häufig bilden sich im hyperämischen Stadium kleine Ekchymosen in der Iris. Zuweilen tritt, namentlich bei Anwendung stärkerer Dosen, auf der Höhe der Reaktion eine mehr oder minder bedeutende Blutung in die vordere Augenkammer (Hämophthalmus) ein.

Nach den ersten lokalen Reactionen kehrt in der Zwischenzeit zwischen den Injectionen der ursprüngliche Zustand des Auges wieder zurück, die durch die entzündlichen Trübungen verdeckt gewesenen Tuberkelknötchen treten wieder mit der alten Deutlichkeit hervor, ohne eine ausgesprochene Veränderung erkennen zu lassen; nach den späteren Injectionen bleibt jedoch die durch die Reaction gesetzte Trübung auch in der Zwischenzeit bestehen und bedingt allmählich einen Grad der Undurchsichtigkeit der Hornhaut und exsudativer Verschleierung der Iris, wie er um die gleiche Zeit an den Controlaugen noch nicht vorhanden ist. Das Verhalten der Irisknötchen entzieht sich demgemäss mit den späteren Injectionen mehr und mehr der makroskopischen Beurtheilung. Besser als an der Iris lässt sich jedoch an der Cornea, namentlich aber an der Conjunctiva der Einfluss der fortgesetzten Injectionen auf die daselbst anwesenden Tuberkelknötchen verfolgen, wonach sich ergiebt, dass dieselben mehr und mehr ihre scharfe Abgrenzung verlieren, breiter und zugleich etwas flacher werden, statt der ursprünglichen weissen Farbe ein ausgesprochen gelbes Colorit annehmen, erweichen und schliesslich, wenn an der Oberfläche gelegen, ulceriren.

Untersucht man die tuberkulösen Bulbi auf der Höhe der ersten Reactionen mikroskopisch, so konstatirt man als Grund der rauchigen Trübung der brechenden Medien und der Verschleierung der Iris eine beträchtliche diffuse Infiltration der Hornhaut mit meist polynucleären Leukocyten, stärkere Ansammlung solcher im Kammerwasser und im Gewebe der Iris, namentlich in der Umgebung der daselbst gebildeten Tuberkel sowie schliesslich Bedeckung der vorderen Irisfläche mit einer fibrinös-zelligen Exsudatschicht. Die am lebenden Auge so sinnfällige Steigerung der Gefässfülle kommt an

den mikroskopischen Präparaten von den excidirten Bulbis aus naheliegenden Gründen weniger zum Ausdruck. Die Tuberkelknötchen selbst zeigen nach den ersten Reactionen gegenüber denen der Controlaugen keinerlei wesentliche mikroskopische Veränderungen, höchstens dass einzelne derselben eine etwas reichlichere Durchsetzung mit polynucleären Leukocyten und mit Fibrin erkennen lassen; von dieser geringfügigen und keineswegs regelmässigen Differenz abgesehen, verhalten sich die Knötchen in den Augen der behandelten Thiere genau so wie diejenigen in den Controlaugen. Die essentiellen Tuberkelelemente, die epithelioiden und Riesenzellen, lassen, wenn es sich um frühe Stadien der Erkrankung handelt, keine Spur einer Degeneration des Protoplasmas oder der Kerne wahrnehmen; die karyokinetischen Figuren sind an ihnen nicht minder schön und reichlich nachzuweisen, wie in den Tuberkeln der Controlaugen und die in späteren Stadien des Processes an den Tuberkeln der Tuberculin-Augen sichtbar werdenden Erscheinungen der Coagulationsnekrose und Verkäsung unterscheiden sich weder qualitativ noch quantitativ von den entsprechenden Erscheinungen in den Augen der Controlthiere. Ebensowenig ist an den Tuberkelbacillen in den Augen der mit Tuberculin behandelten Thiere aus dieser frühen Periode der Behandlung irgend welcher Unterschied in der Form, Färbbarkeit und Anzahl gegenüber den Controlaugen zu erkennen.

Die bei länger fortgesetzter Injection allmählich eintretenden stärkeren Trübungen etc. der Vordermembranen der tuberkulös inficirten Augen beruhen, wie die mikroskopische Untersuchung ergiebt, auf einer immer dichter werdenden leukocytären Infiltration resp. zunehmenden fibrinösen Exsudation in resp. auf den Membranen; ohne — in der Regel wenigstens — zu einer eigentlichen diffusen „Vereiterung" der tuberkulös erkrankten Theile zu führen, nimmt doch die leukocytäre Infiltration im weiteren Fortschritt der Behandlung durch Concentration auf die nächste Umgebung der Tuberkelknötchen — allerdings durchaus nicht überall, sondern nur an bestimmten, später näher zu bezeichnenden Stellen der tuberkulös erkrankten Augenmembranen — den Charakter einer dissecirenden und eliminirenden Eiterung an, durch welche die Tuberkelknötchen aus ihrer Umgebung gelockert und, wo dies, wie an der freien Oberfläche, möglich ist, abgestossen werden. Zum Theil werden aber auch die Tuberkelknötchen selbst, bei länger fortgesetzten Injectionen, durch sekundäre Durchtränkung mit Exsudatflüssigkeit und reichliche Einwanderung polynucleärer Leukocyten in weiche, abscessähnliche Heerdchen umgewandelt, welchen histologischen Vorgängen die Tuberkelknötchen die oben angegebenen makroskopischen Ver-

änderungen der Farbe, Gestalt und Consistenz verdanken. Der beschriebene histologische Zustand der Tuberkelknötchen muss, da er in den gleichzeitig untersuchten Controlaugen nicht beobachtet wird, als ein Effekt der Tuberculin-Injection angesehen werden; derselbe ist jedoch an sich nicht charakteristisch für die Tuberculinwirkung, da er gelegentlich auch unter anderen Verhältnissen an den Tuberkelknötchen beobachtet wird. Ich habe z. B. seiner Zeit das Vorkommen einer „direkten Vereiterung" der Lupusknötchen[2]) beschrieben und hierbei, wie sich aus dem Vergleich der beiderseitigen Präparate ergiebt, offenbar denselben Process vor Augen gehabt, wie er nach länger fortgesetzter Tuberculin-Behandlung an den intraocularen Impftuberkeln Platz greifen kann. Gerade beim Lupus wird man daher, beiläufig bemerkt, die in Rede stehende Beschaffenheit der Tuberkelknötchen nicht ohne weiteres ausschliesslich dem etwa angewandten Tuberculin zuschreiben dürfen. Dem gewöhnlichen histologischen Verlauf der Tuberkulose entspricht das erwähnte Verhalten der Tuberkelknötchen aber nicht und dürfte dasselbe niemals allein durch die Tuberkelbacillen veranlasst werden, sondern stets nur unter Mitwirkung eiterungserregender Substanzen auftreten, sei es pyogener Mikroorganismen oder pyogener chemischer Stoffe, wie eben das Tuberculin für tuberkulös inficirte Gewebe einer ist. Zwar erfährt, wie ich gefunden,[3]) auch der unbeeinflusste Tuberkel regelmässig im Laufe seiner fortschreitenden Entwickelung schliesslich eine Durchtränkung mit exsudativer Flüssigkeit und eine Durchsetzung mit einwandernden leukocytären Elementen, und bis zu einem gewissen Grade ist daher der erwähnte „pyoide" Zustand nichts, als ein quantitativer Excess eines normalen histologischen Entwickelungsstadiums des Tuberkels; aber erstens trägt die überwiegende Mehrzahl der einwandernden Leukocyten bei normalem Verlauf den Formtypus der „Lymphocyten", nicht der polynucleären Leukocytenformen und zweitens kommt es niemals bei normalem Verlauf, selbst auf der Höhe der sekundären Leukocyteninfiltration des Tuberkels, zur Erweichung des noch lebenden Tuberkelgewebes; erst wenn letzteres theilweise oder vollständig der Nekrose verfallen, ist die Zeit für die bekannten typischen Erweichungsprocesse der Tuberkelsubstanz gekommen. Bei der durch das Tuberculin hervorgerufenen pyoiden Durchsetzung und Erweichung des Tuberkels tritt jedoch die Schmelzung des Tuberkelgewebes bereits vor der Nekrose der den Tuberkel constituirenden zelligen Elemente ein, so dass die Tu-

---

[2]) Cf. Baumgarten, Ueber Lupus und Tuberkulose, besonders der Conjunctiva (Virchow's Archiv Bd. LXXXII, 1880, p. 397).

[3]) Cf. Baumgarten, Die Histogenese des tuberkulösen Prozesses. Berlin, Hirschwald, 1885.

berkelheerde in diesem Zustand makroskopisch und beim ersten Zusehen auch mikroskopisch ganz den Eindruck miliarer Abscesse machen, während bei näherer Untersuchung doch die Unterschiede zwischen wirklichen originären Abscessen und diesen pyoiden Tuberkelknötchen in die Augen springen, indem erstens die Zahl der kleinen, einkernigen Leukocyten (Lymphocyten) in den pyoiden Tuberkeln, gegenüber den polynucleären Formen, doch noch weit grösser ist, als in den wirklichen Abscessen, welche fast ausschliesslich die grösseren, polynucleären Leukocytenformen vor allen Dingen aufweisen und indem weiterhin in den ersteren neben den leukocytären Bildungen noch das Grundgewebe der epithelioiden Tuberkelzellen, namentlich bei Untersuchung mittelst Oelimmersion und Abbeschen Condensor, hervortritt, während die wirklichen Abscesse im reifen Zustand nur aus Leukocyten und einer flüssigen Grundsubstanz bestehen.

Was nun das Verhalten der Tuberkelbacillen nach länger fortgesetzter Tuberculin-Injection anlangt, so lassen sie nach wie vor keinerlei regressive Metamorphosen erkennen; ihre Zahl nimmt vielmehr trotz stetig fortgesetzter Behandlung in den Knötchen nicht minder stetig zu, wie in den Tuberkeln der Controlaugen, ja die gesammte Vergleichung der Präparate von den Augen der behandelten und nicht behandelten Thiere macht es sogar in hohem Grade wahrscheinlich, dass unter dem Einflusse der fortgesetzten Injectionen eine gesteigerte Vermehrung der Tuberkelbacillen in den erkrankten Augen stattfindet. Da der Bacillengehalt der einzelnen Knötchen in den tuberkulösen Bulbis meist ein sehr hoher ist und selbst innerhalb eines und desselben Bulbus, mehr noch aber in verschiedenen Bulbis derselben Versuchsreihe sehr verschieden ausfallen kann, nicht nur je nach dem verschiedenen Alter der Knötchen, sondern auch in offenbar gleichaltrigen Knötchen, je nachdem sich von vorn herein eine grössere oder geringere Zahl von Bacillen an dem Aufbau der jeweiligen, den betreffenden Tuberkel ins Leben rufenden Bacillennester betheiligte, so wird nur mit grosser Vorsicht und auf Grund einer, über ein grösseres Material sich erstreckenden, vergleichenden Untersuchung ein bestimmter Schluss in der Richtung der Annahme einer durch die Anwendung des Mittels gesteigerten Vermehrung des Bacillengehalts der Knötchen gezogen werden dürfen. Nachdem ich jedoch wiederholt gefunden, dass in den Bulbis der behandelten Thiere sowohl die Minima als die Maxima des Bacillengehalts der Knötchen diejenigen in den Knötchen der entsprechenden Controlaugen deutlich übertrafen und ferner auch in der nächsten Umgebung und in den Zwischenstrecken zwischen den einzelnen Knötchen bei den mit Tuberculin behandelten

Thieren eine weit grössere Zahl von Bacillen zu beobachten war, als an den gleichen Stellen bei den betreffenden Controlthieren, muss ich es, wie gesagt, für sehr wahrscheinlich halten, dass die Tuberculin-Injektionen bei fortgesetzter Anwendung die Bacillenvermehrung in den inficirten Bulbis zu steigern geeignet sind. Wie dem aber auch sein möge, positiv sicher steht jedenfalls, dass die Tuberculin-Injektionen auch bei noch so konsequenter Anwendung nicht im Stande sind, die Bacillenproliferation in den tuberkulös-inficirten Bulbis hintan zu halten oder gar völlig zu unterdrücken.

Die an freier Oberfläche gelegenen Tuberkelknötchen (resp. Tuberkelmassen) der behandelten Thiere stossen sich in Folge der oben beschriebenen dissecirenden und eliminirenden Eiterung in der Umgebung derselben schneller ab, als es an den Augen der nicht behandelten Thiere der Fall ist. Am besten lässt sich dieser Vorgang der stärkeren Abstossung der tuberkulösen Massen verfolgen an den „tuberkulösen Irisprolapsen“, d. h. jenen durch die wieder aufgebrochene Schnittstelle der Hornhaut nach aussen hervorgewucherten Irisbezirken, welche als Pflanzstätten des tuberkulösen Impfstoffes stets die früheste und stärkste Lokalisation des Processes der intraocularen Impftuberkulose zeigen. Diese Irisprominenzen bestehen an ihrer Oberfläche aus einem zahlreiche Tuberkel einschliessendem Granulationsgewebe, welches auch bei nicht behandelten Thieren allmählich von oben her eitrig abschmilzt und damit die Entfernung der obersten in käsiger Erweichung begriffenen Tuberkelknötchen bewirkt. Da jedoch bei gewöhnlichem Verlaufe die von unten her erfolgende Tuberkelneubildung mit der Tuberkelabstossung an der Oberfläche Schritt hält oder dieselbe sogar meist überflügelt, so verschwinden die tuberkulösen Irisprolapse bei unbeeinflusstem Verlaufe nicht nur nicht, sondern nehmen sogar im Laufe der Zeit meist an Grösse zu. Anders bei den mit Tuberculin behandelten Thieren. Hier geht der Zerfall und die Abstossung der oberflächlich gelegenen Tuberkelmassen schneller vor sich als der Nachwuchs neuer Tuberkelknötchen und so verkleinern sich die tuberkulösen Auswüchse allmählich und flachen sich schliesslich so ab, dass ihre Oberfläche kaum noch über das Niveau der Hornhaut hervorragt, reinigen sich mehr und mehr und bedecken sich endlich sogar mit einer Narbenschicht. Die Vernarbung erwies sich jedoch fast niemals als eine definitive. Untersucht man die oberflächlich vernarbten Stellen mikroskopisch, so findet man in den tieferen Schichten des Narbenhäutchens fast stets mehr oder minder zahlreiche frische Tuberkelknötchen, welche die Ausläufer des Knötchenlagers in dem Basaltheile des einstigen Irisprolapses bilden und nach Ablauf einiger Zeit werden wieder, trotz fortgesetzter Be-

handlung, neue Knötchen an der Oberfläche des Narbenhäutchens schon makroskopisch sichtbar. Nur in einem einzigen Falle fand der intraoculare Infectionsprocess mit der Abstossung und Vernarbung des tuberkulösen Irisprolapses seinen definitiven Abschluss. Von dieser einzigen Ausnahme von der Regel soll sogleich noch näher die Rede sein. Wie an den Irisprolapsen, so lässt sich auch an der, der Schnittstelle nächstgelegenen, tuberkulös entarteten Hornhaut- und Conjunctivalpartie, welch' erstere oft in Form eines gelben, von zahlreichen Tuberkelknötchen durchsetzten Buckels (tuberkulöses Cornealstaphylom) den noch nicht zum Durchbruch gelangten fungus iridis überzieht, bei den mit Tuberculin behandelten Thieren der Process gesteigerter Abstossung der tuberkulösen Massen verfolgen. An der Oberfläche der nicht ectopirten Iris konnte ich mich dagegen von dem Vorkommen einer Abstossung der tuberkulösen Massen nicht überzeugen. Es dürfte dies wohl darin begründet sein, dass die Processe der dissecirenden und eliminirenden Eiterung, sowie der pyoiden Tuberkelerweichung, wie schon oben hervorgehoben, keineswegs an allen Stellen der tuberkulös erkrankten vorderen Augenmembranen ausgesprochen zur Geltung kommen, sondern vornehmlich nur an den tuberkulösen Irisprolapsen, den tuberkulösen Staphylomen der Corneoskleralgrenze, sowie an den tuberkulösen Granulationen der an letztere anstossenden Conjunctivalpartie, und dieser Umstand wiederum dürfte davon abhängen, dass es nur an den letzterwähnten Stellen zur Entwicklung eines neugebildeten Granulationsgewebes um die Tuberkel kommt, welches Gewebe ja in Folge seiner Weichheit und Zartheit, sowie seiner Ausstattung mit äusserst zahlreichen, wenig resistenten Gefässen, znr Inszenirung der in Rede stehenden, zur Lockerung, Erweichung und Abstossung der Tuberkelknötchen führenden Vorgänge ungleich besser geeignet erscheint, als die festere, mit spärlicheren und normalwandigen Gefässen versehene Textur der ursprünglichen Gewebe. Wie dem aber auch sein möge, jedenfalls waren, trotz der vermehrten Abstossung an den genannten Stellen, selbst nach monatelanger, bis zum Tode der Thiere fortgesetzter Behandlung, die Augen, von jenem oben angeführten Falle abgesehen, noch voll von tuberkulösen Massen und liessen an keiner Stelle einen Abschluss des specifischen Processes durch definitive Vernarbung oder Abkapselung der Tuberkelheerde erkennen. Ebensowenig hatten die Tuberkelbacillen am Ende der Behandlung irgend welche besondere Formveränderungen, Abnahme der Zahl oder Virulenzverlust erfahren: sie fanden sich nach mehrmonatlicher Behandlung in den tuberkulösen Bulbis in denselben Formen und in mindestens derselben Massenhaftigkeit vor, wie in den Controlaugen und Theilchen des tuber-

kulösen Materials aus den Augen der behandelten Thiere erzeugten, auf gesunde Augen übertragen, mit gleicher Schnelligkeit charakteristische Impftuberkulose der Iris mit nachfolgender metastatischer Tuberkulose, wie Theilchen aus den unbehandelten Augen.

Nur in einem einzigen Falle ging, wie erwähnt, während der Behandlung die Augentuberkulose in Heilung über. Das betreffende Thier gehörte derjenigen Versuchsreihe an, bei welcher ein erheblich abgeschwächter Impfstoff verwendet worden war. Die Versuchsreihe bestand aus 5 Thieren: 3 davon wurden injicirt, 2 dienten als Controlthiere. Die drei der Behandlung unterworfenen Thiere boten in Folge der Applikation verschieden grosser Mengen des Impfstoffes zur Zeit des Beginnes der Behandlung verschiedene Grade der intraocularen Impftuberkulose dar. Das am wenigsten erkrankte Thier wurde von seiner Tuberkulose geheilt, bei den beiden anderen gelang es trotz fortgesetzter Behandlung ebensowenig, wie bei den mit virulenterem Material geimpften Thieren, den tuberkulösen Process zum Stillstand zu bringen. Das jetzt geheilte Thier bot zur Zeit der Vornahme der Injectionen an der Impfstelle einen linsengrossen, tuberkulösen Irisprolaps, sowie eine 1 mm breite, käsige Infiltration der Cornea am Rande der Schnittstelle dar; übrigens waren nur noch drei tuberkelverdächtige, weisse Fleckchen an verschiedenen Stellen der Iris in nächster Umgebung der Pupille zu sehen. Das sehr kräftige Thier magerte, wie alle anderen, während der Behandlung stark ab, überstand aber sonst die angewandten starken Dosen gut und die Augenaffektion ging nach länger fortgesetzten Injektionen in bleibende Verheilung über: der tuberkulöse Prolaps wurde durch allmähliche eitrige Abschmelzung der zu einer käsigen Deckschicht confluirten Tuberkelknötchen kleiner und kleiner, reinigte sich mehr und mehr, die durch die anfänglichen Reaktionen entstandene Trübung der Hornhaut und Verschleierung der Iris verschwand allmählich und nach einigen Wochen waren die Augen, abgesehen von einer kleinen „cystoiden“ Narbe an der Stichstelle am Hornhautfalze, einer leichten Verzerrung des Pupillarrandes nach oben sowie drei kleinen narbigen Grübchen an Stelle der einstigen drei tuberkelverdächtigen Fleckchen in der Iris in nichts von normalen Augen zu unterscheiden. Nach dem Aussetzen der Injectionen — es waren im Ganzen 6,9 gr. der Originalflüssigkeit verwendet worden — nahm das Thier rasch wieder an Körpergewicht zu und ist jetzt wieder zu der ursprünglichen Fülle und Kraft zurückgekehrt. Man würde sich hiernach gewiss veranlasst gesehen haben, anzunehmen, dass man es im vorliegenden Falle mit einer ausnahmsweisen, durch das Koch'sche Mittel bewirkten Heilung des Processes der intraocularen Impftuberkulose zu thun habe, wenn

nicht auch bei dem entsprechenden Controlthier die tuberkulöse Augenaffektion nach einiger Zeit angefangen hätte, sich spontan zurückzubilden und darin allmählich so weit kam, dass sie jetzt gleichfalls als geheilt anzusprechen sein dürfte. Freilich ist die Heilung bei dem Controlthier eine weniger elegante, als bei dem Tuberculin-Thiere; es muss jedoch hierbei berücksichtigt werden, dass die tuberkulöse Augenaffektion bei ersterem von vorn herein eine schwerere war, als bei letzterem. Auch der allgemeine Ernährungszustand ist bei dem Controlthier nicht minder gut, wie bei dem Injectionsthier und reagirt ersteres jetzt ebenso wenig allgemein (mit Fieber) auf das Koch'sche Mittel, wie letzteres, so dass man wohl annehmen darf, dass das nicht behandelte Thier jetzt — also fast 6 Monate nach der Impfung — ebenso wenig, wie das behandelte Thier, an innerer Tuberkulose leidet. Wir haben hier also einen Fall von spontaner Heilung der intraocularen Impftuberkulose vor uns, wie er auch sonst nicht allzu selten vorkommt, wenn abgeschwächte Tuberkelbacillen als Impfstoff zur Verwendung gelangen.[4]) Da unser geheiltes Tuberculin-Thier in die Reihe der mit einem erheblich abgeschwächten Impfstoff geimpften Thiere gehörte und da bei dem entsprechenden Controlthier der tuberkulöse Process gleichfalls, wenn auch später, in Heilung überging, so kann die Heilung des mit Tuberculin behandelten Thieres nicht mit Sicherheit als ausschliesslicher Effekt der Tuberculinwirkung angesehen werden und es muss als möglich, ja als wahrscheinlich erachtet werden, dass das Thier auch ohne Tuberculinbehandlung, wenn vielleicht auch später und mit weniger vollkommener Erhaltung seiner Augen, gesund geworden wäre.

Nachdem somit dasjenige mitgetheilt, was unsere Untersuchungen in Bezug auf die Einwirkung des Koch'schen Mittels auf das Gewebe der Originär-Tuberkel sowie auf die Bacillen derselben ergeben haben, steht uns nunmehr bevor, darüber Auskunft zu geben, was unsere Untersuchungen in Betreff der sub 3 näher präcisirten Frage nach der immunisirenden Wirkung des genannten Mittels haben feststellen lassen. Von grösstem Belange wäre es ja gewesen, wenn das Koch'sche Mittel noch nach bereits erfolgter Infection

---

[4]) Cf. Baumgarten, Lehrbnch der pathologischen Mykologie p. 638, ferner Samelsohn, Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften, 1880, p. 306, welcher die nach Verimpfung menschlicher Tuberkel hervorgerufenen Augentuberkel wiederholt spontan rückgängig werden sah. Samelsohn konstatirte, „dass sich die Iris vollkommen klärte und allmählich an Stelle der Knötchen kreisrunde Lücken zeigte," wie auch wir es in ganz ähnlicher Weise bei unserem mit Tuberculin behandelten Thiere beobachteten.

im Stande gewesen wäre, die noch nicht inficirten Gewebe immun gegen die Infektion mit Tuberkelbacillen zu machen. Selbst wenn dann das Tuberculin, unfähig, die Tuberkelbacillen zu vernichten und ohnmächtig, eine die Heilung sicher garantirende Wirkung auf das tuberkulöse Gewebe zu entfalten, eine immunisirende Wirkung, wenn auch nicht allgemein auf alle Körperzellen, so doch wenigstens in beschränktem Maasse, auf diejenigen Gewebsterritorien auszuüben im Stande sein sollte, in welchen seine spezifische Wirkung sich äussert, nämlich auf die der nächstgelegenen Umgebung des Tuberkels, wenn hiermit die Tuberkulose lokalisirt und der Weiterverbreitung Stillstand geboten werden könnte, würde dadurch in den meisten Fällen der wichtigste Schritt zur Beseitigung der eigentlichen, in der Tuberkulose liegenden Gefahr gethan sein. Aber weder örtlich, noch viel weniger allgemein ist irgend etwas von einer solchen, die Gewebe vor den Angriffen und den zerstörenden Einflüssen des Tuberkelbacillus schützenden Wirkung des Koch'schen Mittels in unseren Versuchen zum Ausdruck gekommen. Selbst in den Fällen, wo mit den Injectionen gleich nach dem Hervortreten der ersten initialen Tuberkeleruptionen begonnen und fortgesetzt, in zwei- bis dreitägigen Intervallen, hohe Dosen (0,5 bis 1,0 g der Originalflüssigkeit — eine Quantität, welche auf das Körpergewicht des erwachsenen Menschen berechnet ca. 15—30 gr der Originalflüssigkeit pro dosi betragen würde!) verabreicht wurden, schritt der Process trotz der Behandlung unaufhaltsam sowohl örtlich als auch in distans fort und zwar meist mit noch grösserer Schnelligkeit und Mächtigkeit, als bei den Controlthieren, so dass die Bulbi der behandelten Thiere fast stets noch dichter von Knötchen durchsetzt wurden als die der nicht behandelten und die Allgemeintuberkulose sich bei den ersteren früher und in weit zahlreicheren und umfänglicheren Heerden entwickelte, als bei den letzteren. Besonders auffällig trat dieser die Metastasenbildung befördernde Einfluss der Tuberculin-Behandlung bei den Experimenten mit abgeschwächten und mit mässig virulenten Bacillen zu Tage. Unter den mit dem oben näher bezeichneten abgeschwächten Impfstoff inficirten Kaninchen zeigte eines der 3 Tuberculin-Thiere bereits 7 Wochen nach der Impfung eine ausgebreitete Lungentuberkulose, während das entsprechende Controlthier, durch Chloroform getödtet, weder makro- noch mikroskopisch Tuberkelheerde in den Lungen (oder anderen Organen) erkennen liess. In der Reihe der mit mässig virulenten Reinkulturen geimpften Thiere boten alle 16 Tuberculin-Thiere eine je nach der Zeit des erfolgten Todes mehr oder minder ausgesprochene metastatische Tuberkulose dar, während die Controlthiere entweder gänzlich frei von metastatischer Tuberkelbildung waren oder nur ganz vereinzelte

und kleine Tuberkelknötchen in den Lungen aufwiesen. Gradezu frappant war der erwähnte Unterschied bei den Thieren der zweiten Versuchsreihe, bei welchen die Behandlung bis zum natürlichen Tode derselben fortgesetzt wurde: In den Lungen der Tuberculin-Thiere massenhafte grosse, aus confluirten Einzelknötchen hervorgegangene Tuberkelknoten, bei den Controlthieren dagegen nur spärliche und winzige Tuberkelheerdchen! Nicht minder auffällig und durchgreifend als makroskopisch unterschied sich die während der Tuberculin-Behandlung aufgetretene metastatische Tuberkulose auch mikroskopisch von derjenigen der Controlthiere. Während die metastatischen Tuberkel der letzteren (in den mit unseren mässig virulenten Reinkulturen angestellten Experimenten) vorzugsweise aus epithelioïden und Riesenzellen mit nur wenigen Lymphzellen bestanden, waren die metastatischen Tuberkel der behandelten Thiere ausserordentlich lymphzellenreich und entbehrten gänzlich der Riesenzellen. Mit dieser Differenz in der Struktur ging nun stets Hand in Hand eine sehr auffällige und konstante Differenz in dem Bacillengehalt der beiderseitigen Knötchen: Die metastatischen Tuberkel der behandelten Thiere waren stets sehr viel bacillenreicher, als die der unbehandelten. Während in den letzteren nur sparsame Tuberkelbacillen sich fanden, wimmelte es in den ersteren geradezu von solchen, entsprechend der von mir gefundenen Regel, dass der Lymphzellengehalt der Tuberkel dem Bacillengehalt derselben direkt, die Riesenzellbildung dagegen dem Bacillengehalt (resp. der Intensität der Bacillenwucherung) umgekehrt proportional ist. Zur Erklärung dieser konstanten von uns beobachteten Erscheinung der gesteigerten Ex- und Intensität der örtlichen Propagation und namentlich auch der eigentlich metastatischen Tuberkelbildung bei den mit Tuberculin behandelten Thieren sind offenbar zwei Möglichkeiten ins Auge zu fassen: erstens die, dass die durch das Tuberculin hervorgerufene Entzündung und deren Folgezustände eine gesteigerte Vermehrung der Bacillen und vor allem einen gesteigerten Transport mittels der Saft- und Lymphströmung bewirken, zweitens die, dass das Tuberculin als chemisches Agens direkt die Wachsthumsenergie (Virulenz) der Bacillen erhöhe. Die letztere Annahme ist vorläufig völlig hypothetisch; zur Stütze derselben könnte man höchstens auf eine Möglichkeit der Analogie verweisen, da nach Experimenten von Arloing, Cornevin und Thomas einerseits, von Yersin andererseits, die Rauschbrandbacillen durch Zusatz von Milchsäure, die Tuberkelbacillen durch Zusatz von Glycerin zu den künstlichen Nährböden eine Virulenzsteigerung erfahren sollen. Was die ersterwähnte Analogie anlangt, so haben bekanntlich Nocard und Roux mit guten Gründen die Annahme jener Eigenschaft

der Milchsäure bestritten[5]) und bezüglich des Einflusses des Glycerins auf die Tuberkelbacillen steht nur fest, dass letztere auf glycerinhaltigem künstlichem Nährboden ceteris paribus üppiger wachsen als auf nicht glycerinhaltigem, dass sie aber hierdurch virulenter werden, ist nicht sicher erwiesen. Um so plausibler ist die andere Annahme, dass es die durch das Tuberculin in der Umgebung der Tuberkel hervorgerufene akute Entzündung ist, welche der örtlichen und allgemeinen Propagation der Tuberkelbacillen Vorschub leistet. Von vorn herein ist einleuchtend, dass die durch das entzündliche Exsudat bewirkte grössere Feuchtigkeit und Lockerung der Gewebe das Wachsthum und die lokale Ausbreitung der Bacillenwucherung, theils rein mechanisch durch Herabsetzung der mechanischen Wachsthumswiderstände, vielleicht auch chemisch (durch Steigerung des Eiweissgehaltes der Gewebsflüssigkeiten, vielleicht auch durch Wirkung nach Art eines nutritiven Adjuvans analog dem Glycerin-Zusatz zu den künstlichen Nährböden) begünstigen muss; hierzu kommt aber noch als sehr wesentlicher Umstand, dass nach Cohnheim's allbekannten Untersuchungen der Lymphstrom in der Entzündung bedeutend verstärkt ist, mithin die Bedingung für die Verschleppung der Bacillen aus den ursprünglichen Krankheitsheerden an entferntere Gewebsstellen, in die Lymphdrüsen und schliesslich in die Blutbahn weit über das gewöhnliche Maass gesteigert ist. In Uebereinstimmung mit diesen Voraussetzungen lehrt die experimentelle nicht minder als die pathologisch-anatomische und klinische Erfahrung, dass, entgegen den Vorstellungen über die bakterienvernichtenden Eigenschaften der Leukocyten, die akute Entzündung kein wirksamer Bekämpfer, sondern ein gefährlicher Bundesgenosse der Tuberkulose ist. Ohne auf diese kontroverse Frage näher einzugehen, möchte ich hier nur hervorheben, dass ich auch schon in früheren, mit anderweitigen Entzündung erregenden (pyogenen) Organismen angestellten Experimenten[6]) zu dem Resultat gekommen bin, dass die Konkurrenz einer akuten Entzündung den Verlauf der Tuberkulose ceteris paribus deletärer zu gestalten geeignet ist.

Obwohl nach den erwähnten Erfahrungen kaum ein Erfolg davon zu erwarten war, habe ich doch versucht, ob vielleicht durch noch frühzeitigeres Einsetzen der Tuberculin-Behandlung, wenige Tage nach erfolgter Inoculation oder gleichzeitig mit oder noch vor derselben eine Immunisirung der Gewebe gegen die Infection mit

---

5) Cf. Annales de l'Institut Pasteurs 1887, No. 6.

6) Ueber die Uebertragbarkeit der Tuberkulose durch die Nahrung und über Abschwächung der pathogenen Wirkung der Tuberkelbacillen durch Fäulniss (Centralbl. f. klin. Med., 1884, No. 2).

Tuberkelbacillen zu bewirken sein werde. Aber auch alle diese Versuche sind negativ ausgefallen. Selbst wenn die Injectionskur nur wenige Tage nach der Inoculation oder sogar gleichzeitig mit der Inoculation in's Werk gesetzt wurde, kam die Iristuberkulose zu derselben Zeit oder sogar noch früher zum Ausbruch, wie bei den Controlthieren und die weitere Verbreitung war trotz fortgesetzter Behandlung um nichts beschränkter, wie bei den Thieren, bei welchen die Behandlung erst nach ausgebrochener Iristuberkulose eingeleitet worden war. Derselbe Misserfolg begleitete die im Sinne der eigentlichen Prophylaxe, der „präventiven Impfung“ vorgenommenen Injectionen. Trotz 8—14 Tage vor der Inoculation des tuberkulösen Impfstoffes eingeleiteten Injectionsbehandlung — Injektion von 0,2 bis 0,5 g der Originalflüssigkeit in ein- oder zweitägigen Zwischenräumen — und Fortsetzung dieser Behandlung in der sog. Incubationsperiode setzte die Iristuberkulose nach der Inoculation zur gewohnten Zeit oder sogar noch früher ein und verlief dann, gleichviel ob die Injectionen von hier ab suspendirt oder weiter fortgesetzt wurden, nicht weniger schwer, wie in den zwecks Coupirung resp. Heilung der Krankeit angestellten Versuchen. — Noch sei erwähnt, dass die Frage nach der „immunisirenden“ Wirkung des Koch'schen Mittels wiederholt auch in der Weise geprüft wurde, dass intraocular inficirten Thieren während der Behandlung mit dem Koch'schen Mittel in verschiedenen Zeiträumen subcutane Injectionen von in Wasser oder Kochsalzlösung suspendirten Tuberkelbacillen gemacht wurden. Stets entwickelte sich, selbst nach bereits monatelanger Dauer der Injectionsbehandlung und bei ununterbrochener Fortsetzung derselben an der Impfstelle innerhalb der gewöhnlichen Zeit oder sogar ungewöhnlich rasch ein typischer Tuberkelknoten mit massenhaften Tuberkelbacillen.

Wir kommen nun zu dem letzten der oben aufgestellten Punkte, nämlich der Frage nach dem Einflusse der Tuberculin-Behandlung auf die bereits metastatisch gebildeten Tuberkel.

Nachdem sich gezeigt, dass das Tuberculin nicht im Stande war, die Bildung der metastatischen Tuberkel zu verhindern, war auch nicht anzunehmen, dass es im Stande sein werde, den schon gebildeten metastatischen Tuberkel zu beseitigen. Trotzdem sollte die letztere Prüfung nicht unterlassen werden, in Anbetracht der inzwischen gewonnenen Erfahrung, dass die während der Tuberculin-Behandlung auftretende metastatische Tuberkulose eine grössere Malignität besitzt, als diejenige der nicht behandelten Controlthiere, letztere mithin vielleicht dem Mittel ein günstigeres Wirkungsfeld gewährte, als erstere. Ausserdem erschien es wichtig, festzustellen, ob ähnliche Reactionserscheinungen, wie in der Umgebung der Ori-

ginär-Tuberkel, auch in der Umgebung der metastatisch gebildeten Tuberkel, speziell denjenigen der Lunge, nach Tuberculin-Injection konstatirt werden könnten. Zu diesem Behufe wurden wiederholt Thiere, bei denen die Anwesenheit von metastatischen Lungentuberkeln nach dem positiven Sectionsbefunde bei anderen, gleichzeitig mit demselben Material geimpften Thieren vorausgesetzt werden konnte, auf der Höhe der Tuberculin-Reaction und nach Ablauf derselben durch Chloroform tief narkotisirt und in der Narkose der Thorax derselben geöffnet. Es fand sich ersteren Falls zwar stets eine stärkere Blutfülle des von Tuberkelknötchen durchsetzten Lungengewebes, um so stärker, je reichlicher die Durchsetzung mit Knötchen war, welcher Hyperämie sich öfters, namentlich bei Anwendung grösserer Dosen (0,5—1 g der Originalflüssigkeit) auch kleinere oder grössere Blutungen hinzugesellten, aber von makroskopischen Exsudationserscheinungen war weder in der Lunge noch an der Pleura irgend etwas zu bemerken. Ebenso verhielt es sich nach Ablauf der Tuberculin-Reactionen. Auch mikroskopisch konnte selbst in der nächsten Umgebung der Lungentuberkel keine Erfüllung der Alveolen mit entzündlichem Exsudat, weder auf der Höhe noch nach Ablauf der Reactionen nachgewiesen werden. Es bestätigten diese Beobachtungen die schon durch die Befunde an den tuberkulösen Bulbis nahegelegte Annahme, dass hauptsächlich nur die neugebildeten Gefässe, die Gefässe des die Tuberkel einbettenden Granulationsgewebes, welches den metastatischen Tuberkeln, im Gegensatz zu den Primärtuberkeln am Implantationsbezirk der Iris und an der Corneoskleralgrenze fehlt, bis zu dem Grade durch das Tuberculin alterirt werden, dass sie der entzündlichen Ausschwitzung unterliegen. Nach länger fortgesetzten Tuberculin-Injectionen zeigten allerdings auch die metastatischen Lungentuberkel jene bei den Primärtuberkeln beobachtete stärkere Durchsetzung mit Leukocyten, darunter auch reichlichere von polynucleärem Typus, zu den höheren Graden dieses Zustandes, der „pyoiden“ Durchsetzung und vollends Einschmelzung habe ich es aber an den Lungentuberkeln nicht kommen sehen, selbst nicht in den Fällen jener schweren Formen von metastatischer Tuberkulose, welche sich während der Behandlung entwickelten und fortgesetzt unter Behandlung blieben. Bei denjenigen Fällen von Lungentuberkulose, welche von vorn herein noch die grösste Aussicht auf einen Heilerfolg erwarten liessen, nämlich bei der Lungentuberkulose der mit unseren nur mässig virulenten Reinkulturen geimpften Thiere, welche sich, unbehandelt, stets als ein sehr langsam verlaufender, mit der Bildung äusserst spärlicher und kleiner Knötchen einhergehender Process herausstellte, war der Effekt der nach vollzogener Bildung der Knötchen

einsetzenden Injectionen auf das Gewebe fast gleich Null; eine mässige reactive Hyperämie, etwas Auswanderung und etliche Blutungen — das waren die einzigen Veränderungen, welche die Injectionen in dem erkrankten Lungengewebe hervorriefen; irgend welche Andeutungen von auf Heilungsvorgänge zu beziehenden Erscheinungen (Verfettung, Resorption, Vernarbung, Abkapselung) waren selbst nach länger fortgesetzter Behandlung an den Knötchen nicht wahrzunehmen. Dagegen war die Zahl der Bacillen in den Knötchen, sowie die Zahl der Knötchen selbst, und zwar der jungen Formen, bei den Injectionsthieren deutlich grösser, als bei den Controlthieren.

Hinzufügen will ich dieser meiner kurzen Darlegung der Untersuchungsergebnisse in Betreff der Tuberculin-Behandlung intraocular geimpfter Kaninchen noch, dass ich im Anschluss auch noch einige wenige Versuche darüber angestellt habe, ob die Resultate der Injectionsbehandlung sich vielleicht bei subcutaner Infection, welche erfahrungsgemäss ceteris paribus weit weniger progrediente Formen der Impftuberkulose liefert, als die intraoculare Impfung, günstiger gestalten würden. Aber auch diese Hoffnung erwies sich als vergeblich. Obwohl nur minimale Quantitäten von mässig virulenten Tuberkelbacillen verimpft und die Injectionskur wenige Tage nach der Impfung begonnen und danach regelmässig fortgesetzt wurde, entwickelte sich dennoch und zwar rascher und ausgedehnter noch als bei den Controlthieren der charakteristische „tuberkulöse Abscess“ an der Infectionsstelle mit nachfolgender Tuberkulose der nächstgelegenen Lymphdrüsen. Diese Versuche mit subcutaner Infection denke ich noch fortzusetzen und zu modificiren und behalte mir darüber eine spätere Mittheilung vor.

Schliesslich erwähne ich, dass ich auch noch einen Versuch bei Meerschweinchen vorgenommen habe, um zu sehen, ob sich diese Thierspecies dem Koch'schen Mittel gegenüber etwa durchgreifend anders verhielte, als das Kaninchen. Es war dies zwar von vorn herein wenig wahrscheinlich, immerhin aber doch möglich. Zwei kleine Meerschweinchen erhielten je $^1/_4$ Pravaz'sche Spritze einer und derselben sehr dünnen Suspension von Tuberkelbacillen intraperitoneal injicirt und eins derselben wurde 5 Tage nach der Impfung mit einer Injection von 0,25 Tuberculin behandelt, welche Injection in 1- 2tägigen Intervallen wiederholt wurde. Nach 18 Tagen starb das behandelte Thierchen und bot bei der Section eine exquisite Tuberkulose des Bauchfells und der Leber dar. Dass zum Vergleich sofort getödtete, nicht behandelte Thierchen liess dagegen nur mehr vereinzelte Tuberkelknötchen in Netz, Leber und Milz erkennen.

Ueberblicken wir die Resultate unserer Versuche über die

Einwirkung des Koch'schen Mittels auf die Impftuberkulose der Kaninchen, so hat sich ergeben, dass das genannte Mittel eine acute exsudative Entzündung oder auch nur eine acute Hyperämie (mit Blutungen) im Gebiet tuberkulös erkrankter Gewebstheile hervorruft, welche Wirkungen zunächst nicht die Tuberkel, die ja als gefässlose Theile weder in Hyperämie gerathen noch entzündliches Exsudat produciren können, sondern das umgebende gefässhaltige Gewebe, namentlich das gefässreiche, neugebildete, die Tuberkelknötchen einbettende Granulationsgewebe betreffen. Diese Entzündung kann bei länger fortgesetzter Injection den Charakter einer dissecirenden und eliminirenden Eiterung annehmen, durch welche die Tuberkelknötchen aus ihrer Umgebung gelockert und, wo dies, wie an freien Oberflächen, möglich ist, abgestossen werden. Zum Theil werden aber auch die Tuberkelknötchen selbst, bei länger fortgesetzten Injektionen, durch sekundäre Durchtränkung mit Exsudatflüssigkeit und reichliche Einwanderung polynucleärer Leukocyten in weiche, abscessähnliche Herdchen umgewandelt, welcher, im gewöhnlichen Verlaufe der Tuberkulose nur selten zu beobachtende Zustand die Lockerung und Abstossung der tuberkulösen Massen wesentlich begünstigt. Die Tuberkelbacillen werden durch die Behandlung mit dem Koch'schen Mittel in keiner Weise geschädigt; selbst nach Monate lang fortgesetzter Behandlung sind sie in den tuberkulösen Bulbis resp. in der tuberkulösen Lunge in derselben Virulenz, der gleichen Anordnung und unverminderter Anzahl vorhanden, wie in den Controlorganen. Ja es kann sogar nicht bezweifelt werden, dass unter dem Einfluss des Koch'schen Mittels eine gesteigerte Vermehrung der Bacillen stattfindet, wobei vorläufig dahin gestellt bleiben muss, ob dieses Verhalten auf mehr mechanischen Einflüssen (Aufhebung oder Verringerung der Wachsthumswiderstände durch grössere Lockerung und Durchfeuchtung des Gewebes) oder aber auf mehr chemischen Einflüssen (Erhöhung der nutritiven Qualität der Gewebssäfte und -zellen) seitens des Mittels beruht. Eine Immunisirung der Gewebe gegen die Infection mit Tuberkelbacillen vermag das Koch'sche Mittel nicht zu bewirken; weder wird durch präventive Injection der Gesammtkörper unempfänglich gegen die Infection mit Tuberkelbacillen noch erlangen durch Behandlung nach erfolgter Inoculation die noch nicht inficirten Gewebe Immunität gegen die Inficirung.

Unter diesen Umständen kann es nicht überraschen, dass der curative Erfolg unserer Injectionen trotz der unzweifelhaft vorhandenen specifischen Beziehungen des Mittels zu dem tuberkulös inficirten Gewebe ein fast gleich Null zu setzender geblieben ist, ja, dass die tuberkulös erkrankten Thiere mehr Nachtheil als Vortheil

von den Injectionen gehabt haben. Denn ein Mittel, welches den specifischen Erregern einer Krankheit in keiner Weise etwas anzuhaben vermag, weder direkt durch antibacilläre Giftwirkung noch indirekt durch Unempfänglichmachung des Nährbodens, vielmehr Verhältnisse zu schaffen geeignet ist, welche das Wachsthum und die Verbreitung der krankheitserregenden Organismen begünstigen müssen, das kann nicht wohl ein Heilmittel gegen die betreffende Krankheit sein, — es sei denn, dass es die Fähigkeit besässe, alles specifisch erkrankte, d. h. von den betreffenden Krankheitserregern eingenommene und von diesen specifisch veränderte Gewebe schnell und vollständig aus dem Körper zu entfernen, ohne dabei die anderen, gesunden Gewebe in erheblicher Weise zu schädigen. Die Tendenz, wenn man so sagen darf, eine solche Wirksamkeit zu entfalten, wohnt nun zwar offenbar dem Koch'schen Mittel in Bezug auf das tuberkulöse Gewebe inne, es sucht das letztere zu eliminiren, während es, ohne allerdings indifferent für dieselben zu sein, die gesunden Gewebe verhältnissmässig wenig alterirt,[7]) aber die Wirkung scheitert an den gegebenen Verhältnissen. Erstens reagiren die Gewebe auf die Anwendung des Mittels durchaus nicht immer in Form jener tiefgreifenden, demarkirenden und eliminirenden Entzündung, vielmehr erscheinen hierzu nur solche Gewebe disponirt, welche bereits vorher in einem Zustand stärkerer entzündlicher Reizung speziell granulirender, d. h. mit Gefässneubildung einhergehender, produktiver Entzündung sich befinden, daher um frische metastatische Tuberkeleruptionen, welche, wenn sie nicht allzu zahlreich sind, das umgebende Gewebe kaum stärker entzündlich alteriren, eine eigentliche Entzündung nach Tuberculin-Injection fast ganz ausbleibt, vielmehr nur Hyperämie mit Bildung kleiner Ekchymosen eintritt. Zweitens kann die dnrch das Tuberculin hervorgerufene eliminirende Entzündung zwar die an freien, mit der Aussenwelt kommunicirenden Oberflächen gelegenen Tuberkelmassen rascher als es auch sonst zu geschehen pflegt, aus dem Körper entfernen, die in den tieferen Gewebsschichten befindlichen Tuberkelherde aber vermag, wie wir gesehen haben, die Tuberculin-Entzündung nicht herauszubefördern. Die geeignetste Handhabe zur Entfaltung seiner Tuberkel eliminirenden Wirkung boten dem Mittel seitens unserer Versuche die „tuberkulösen Irisprolapse" dar, welche in der That in vielen Fällen unter dem Einfluss der Behandlung vollständig abgestossen wurden. Da aber zur Zeit der Ausbildung dieser Irisprolapse fast stets auch noch an vielen anderen Stellen

[7]) Auf die Frage der ev. schädlichen Nebenwirkungen des Koch'schen Mittels gehe ich hier nicht ein; es erfordert dieselbe eine ganz besondere, eingehende Untersuchung, die nicht allein von dem pathologischen Anatomen bewältigt werden kann.

der vorderen Augenmembranen Tuberkelknötchen gebildet sind, wo sie nicht durch das Mittel beseitigt werden können, so war mit der Entfernung der in den Prolapsen gelegenen Tuberkelmassen für die Heilung im Ganzen nichts gewonnen. Nur in einem einzigen Falle fand der intraoculare Infectionsprocess mit der Abstossung und Vernarbung des tuberkulösen Irisprolapses seinen definitiven Abschluss und es soll durchaus nicht bestritten werden, dass in diesem Falle, durch eine besondere Gunst der Verhältnisse, durch die raschere Abstossung des tuberkulösen Irisprolapses die Heilung erheblich begünstigt wurde. Dass aber in dieser durch das Tuberculin vermittelten, rascheren Entfernung des tuberculösen Primärherdes der wesentliche, ausschlaggebende, Heilfaktor gelegen, dass ohne die Tuberculin-Behandlung der intraoculare Infektionsprocess nicht zur Abheilung gelangt wäre, kann nicht behauptet werden, da, wie oben berichtet, der Process auch bei dem nicht behandelten Controlthier in Heilung überging. Wie oben mitgetheilt, bestanden bei dem der Tuberculin-Behandlung unterworfenen Thiere zur Zeit des Beginns der letzteren bereits drei kleine tuberkelverdächtige Herdchen in der Pupillarregion der Iris und dass diese Herdchen wirklich beginnende Tuberkel waren, geht aus der späteren Narbenbildung an Stelle derselben (s. o.) wohl unzweifelhaft hervor. Da nun diese in der Umgebung der Pupille gelegenen Tuberkelnester zwar möglicherweise ab-, aber nicht ausgestossen werden konnten, mithin die durch das Mittel nicht getödteten oder in ihrer Entwickelung gehemmten, diesen Nestern angehörigen Tuberkelbacillen im Auge verbleiben mussten, so hätte der Process trotz der Abstossung der Tuberkelherde an der Implantationsstelle von Neuem aufflackern müssen, wenn nicht die nicht eliminationsfähigen Bacillen auch bei dem Tuberculin-Thier spontan ihre Infectiosität verloren hätten, wie dies bei dem entsprechenden Controlthier der Fall war und in allen sonstigen Beispielen von Spontanheilung der Tuberkulose der Fall ist. Der eigentliche Grund der Heilung liegt demnach nicht in dem angewandten Mittel, sondern in der Lebensschwäche, der mangelhaften Virulenz der Tuberkelbacillen, welche ein spontanes Erlöschen des Krankheitsprocesses zur Folge hat.

Vergleiche ich schliesslich meine am Versuchsthier gewonnenen Erfahrungen mit meinen Beobachtungen über die Wirkung des Koch'schen Mittels bei tuberkulösen Erkrankungen des Menschen, so ergiebt sich eine vollkommene Uebereinstimmung der thatsächlichen Ermittelungen. Durch die Liebenswürdigkeit meines verehrten Kollegen Bruns habe ich Gelegenheit gehabt, die sehr zahlreichen Fälle von chirurgischer Tuberkulose, welche in der hiesigen chirurgischen Klinik der Behandlung mit dem Koch'schen Mittel unter-

worfen wurden, auch klinisch mit zu verfolgen, besonders aber auch an vor und nach der Behandlung excidirten. z. T. von mir besonders bezeichneten Theilchen der tuberkulösen Krankheitsherde, sowie an dem Resections- und Amputationsmaterial der behandelten Fälle mikroskopische Untersuchungen über die Einwirkungen des Mittels auf die tuberkulösen Processe in ausgiebigster Weise anzustellen. Ausserdem habe ich auch nicht verabsäumt, die hier zur Section gekommenen Fälle von innerer und chirurgischer Tuberkulose (unter letzteren einen lange behandelten Fall von Lupus des Gesichts und Halses, bei dem sich während der Behandlung eine doppelseitige Tuberkulose des Ellenbogengelenks entwickelte) und schliesslich auch noch viele mir von auswärts zugesandte Tuberkulosepräparate, die von mit Tuberculin behandelten Menschen stammten, eingehend auf die etwaigen, unter dem Einflusse der Behandlung entstandenen Veränderungen in dem Verhalten der tuberkulösen Krankheitsherde zu prüfen. So mühevoll und zeitraubend diese Untersuchungen waren, das Resultat derselben lässt sich in wenige Worte zusammenfassen. Als einzige, sicher auf die Einwirkung des Koch'schen Mittels zu beziehende Veränderung im Gebiete tuberkulöser Erkrankungen habe ich bei diesen Untersuchungen die Zeichen einer acuten exsudativen Entzündung in der Umgebung der Tuberkel, die gelegentliche reichlichere Durchsetzung der Tuberkel mit polynucleären Leukocyten bis zur pyoiden Erweichung, sowie das Auftreten von Blutungen in den tuberkulös erkrankten Organen oder Organtheilen konstatiren können. Von einer primären und essentiellen Wirkung auf das Gewebe der Tuberkel, speziell einer besonderen Nekrotisirung desselben resp. einer Steigerung der typischen Tuberkel-Nekrose, der Verkäsung, habe ich nichts gesehen. Die nach den Injectionen aufgetretene Entzündung war häufig nur sehr gering, um die frischen metastatischen Tuberkeleruptionen fehlte sie so gut wie ganz. Akute Pneumonien habe ich als Folge der Injectionen weder bei akuter Miliartuberkulose der Lungen noch bei Phthisis pulmonum beobachtet. Ulcerationen und Abstossungsvorgänge, welche nach Qualität und Quantität wesentlich über das, was diesbezüglich auch im Kreise unbehandelter Fälle vorkommt, hinausgegangen wären, sind mir nicht zu Gesicht gekommen. In allen Lupus- und Gelenktuberkulose-Fällen habe ich noch am Ende monatelang fortgesetzter Behandlung das charakteristische histologische Bild der Tuberkulose vorgefunden, und auch in allen secirten Fällen von interner Tuberkulose, speziell auch von Phthisis pulmonum incipiens oder progressa keinerlei nennenswerthe Abweichungen von den gewohnten Bildern wahrnehmen können. Degenerative Veränderungen der Tuberkelbacillen anderer Art, als sie auch sonst, bei un-

behandelten Fällen vorkommen, war ich nicht im Stande, aufzufinden. Das stimmt also alles fast vollständig überein mit den bezüglichen Beobachtungen am Versuchsthier, wonach dem Mittel eine eigentliche Heilkraft gegen tuberkulöse Processe nicht zukommt. Dagegen habe ich beim Menschen keinen Fall gesehen, welcher positiv und unzweifelhaft einen direkt ungünstigen Einfluss der Behandlung mit Tuberculin auf den tuberkulösen Process bezeugen könnte. Allerdings habe ich die schwersten Formen der Tuberkulose unter meinem bez. Sectionsmaterial vor Augen gehabt, darunter auch solche, wo es während der Behandlung zu rapider Verschlimmerung, oder zu Entwicklung neuer Lokalisationen (Meningealtuberkulose etc.) des Processes gekommen war; da aber sowohl solche akute Exacerbationen, als neue Lokalisationen auch ohne Behandlung sich ereignen können, so lässt sich aus einer geringeren Zahl derartiger Beobachtungen nicht auf den ursächlichen Zusammenhang zwischen der Behandlung und den genannten Erscheinungen schliessen. Nur soviel geht an und für sich aus solchen Beobachtungen mit aller Sicherheit hervor, dass die Behandlung nicht im Stande ist, die Krankheit in ihren bösartigen Wendungen aufzuhalten. Anders wird man sich jedoch diesen Fällen gegenüber stellen müssen, wenn man die am Versuchsthier gemachten Erfahrungen mit berücksichtigt. Hier ist man durch die Möglichkeit des steten Vergleichs mit den Zuständen bei den entsprechenden Controlthieren in der Lage, mit Sicherheit abzuschätzen, was und wieviel die Behandlung als solche in das Gesammtbild der Erscheinungen hineingetragen hat und dieser Vergleich hatte zu dem bestimmten Resultate geführt, dass die fortgesetzte Behandlung mit dem Koch'schen Mittel die Vermehrung und Verbreitung der Bacillen zu befördern geeignet ist. Demnach wird man, bei der sonstigen Uebereinstimmung in der Wirkungsweise des Mittels beim Menschen und beim Versuchsthier, auch für den Menschen diese Eventualität ins Auge zu fassen haben und den Verdacht anssprechen müssen, dass die während der Behandlung aufgetretenen lokalen Verschlimmerungen und neuen Lokalisationen des Processes durch die Behandlung bedingt oder wenigstens begünstigt sein könnten. Es wird daher auch fraglich, ob es räthlich ist, bei beginnender, noch lokalisirter Tuberkulose die Koch'sche Behandlung anzuwenden. Steht auf der einen Seite die Möglichheit einer Besserung, einer Begünstigung der Heilung durch die Beförderung der den Tuberkel eliminirenden Processe, so steht auf der anderen Seite die Gefahr, dem Process durch Beförderung des Wachsthums und der Verbreitung der Bacillen zu schnellerer lokaler Progression und allgemeiner Verbreitung zu verhelfen. Es ist ein grosses Verdienst Virchow's, unseres hochverehrten Jubilars, dem

diese kleine Mittheilung in Ehrerbietung gewidmet ist, diese Gefahr bereits ohne den Rückhalt am Experiment aus dem ihm zu Gebote stehenden grossen pathologisch-anatomischen Untersuchungsmaterial klar erkannt und auf dieselbe mit der Macht seines Wortes hingewiesen zu haben zu einer Zeit, wo eine festbegründete Ueberzeugung nur es vermochte, von der allgemeinen Begeisterung für das Mittel nicht fortgerissen zu werden.

Paul Baumgarten.

Tübingen 18. März 1891.

Die Lungenseuche-Impfung und ihre Antiseptik

von

Professor Dr. Schütz.*)

---

*) Die nachstehend geschilderten Versuche wurden in Gemeinschaft mit Herrn Veterinär-Assessor Steffen aus Magdeburg ausgeführt.



Die Lungenseuche-Impfung beruht auf der Einführung des ursächlichen Erregers der Lungenseuche oder seiner spezifischen Produkte in den Körper der Rinder und die Antiseptik auf der Ausschliessung von Mikroorganismen, welche in Wunden Eiterung, Fäulniss etc. bewirken können. Erst die Verschmelzung dieser einander völlig ebenbürtigen Massregeln dürfte die Bedeutung der Impfung für den Schutz gegen die Lungenseuche erkennen lassen.

Die grossen Schwierigkeiten, welche sich einer sicheren Antiseptik der Impfung entgegenstellen, sind ausschliesslich technischer Art. Es sind die meist grosse Anzahl der zu impfenden Thiere, die unausgesetzten Verunreinigungen des Impffeldes, auch die Schwierigkeit seiner Desinfektion, die räumliche Entfernung der geimpften Thiere von thierärztlicher Aufsicht und die Beschaffenheit des Impfmaterials. Um überhaupt allen Anforderungen gerecht zu werden, muss sich die Antiseptik auf die methodische Desinfektion des Impfers, der Instrumente und des Impffeldes erstrecken und zwar des letzteren während der ganzen Dauer des örtlichen Vorganges. Alle Impfungen, bei denen diese Vorsicht nicht beachtet wird, sind verfehlt. Denn aus solchen Impfungen lässt sich nicht beurtheilen, ob die lokale oder allgemeine Wirkung, welche der Impfung folgen, auf die Erreger der Lungenseuche bezw. ihre spezifischen Produkte oder auf solche Mikroorganismen zu beziehen sind, welche eiterige, faulige etc. Prozesse in Wunden hervorzurufen pflegen. Hierzu kommt, dass der bis jetzt nicht bekannte Ansteckungsstoff der Lungenseuche oder seine sonst wirksamen Produkte durch gleich-

zeitig in der Lymphe vorhandene Mikroorganismen unwirksam gemacht werden können, und dass deshalb ein Impfschutz bei Thieren, die mit solcher Lymphe geimpft werden, überhaupt nicht zu erwarten ist. In jedem Falle war es angezeigt, eine zuverlässige Antiseptik nach chirurgischen Grundsätzen bei der Lungenseuche-Impfung anzuwenden, um die Wirkung reiner Lymphe und ihre Bedeutung für den Schutz der Thiere zu ermitteln. Es wurde deshalb nach einem vorher aufgestellten Plane eine Reihe von Impfungen bei Rindern ausgeführt.

Ueber die Vertheilung des Ansteckungsstoffes der Lungenseuche oder seiner spezifischen Produkte in den verschiedenen Theilen der Lungen war bisher nichts bekannt, namentlich nicht, ob die flüssigen oder die festen Theile der Lungen die Träger sind. Von den Pocken ist erwiesen, dass nur die festen Bestandtheile den wirksamen Stoff enthalten, dass dagegen das Serum, wenn es von allen Gewebsbestandtheilen befreit ist, keine Wirkung hat. Mithin war es erforderlich, zwei Reihen von Impfversuchen, solche mit Flüssigkeit und solche mit Stückchen aus erkrankten Lungen, auszuführen.

Ferner war auch die Dauer, in der sich der Impfstoff wirksam erhält, nicht ermittelt. Von einzelnen Thierärzten wurde die Verimpfung frischer, von den meisten aber die älterer Lymphe empfohlen; die ersteren waren der Meinung, dass die Wirksamkeit mit dem Erkalten der Flüssigkeit, wie z. B. beim Tripper der Menschen, erlösche, die letzteren dagegen behaupteten, dass eine Zunahme in der Virulenz der Lymphe beobachtet würde, wenn sie einige Zeit, etwa 24 Stunden lang, an einem kühlen Orte an der Luft gestanden hätte. Sie glaubten, dass durch das längere Stehenbleiben der Lymphe ihre Wirksamkeit erhöht würde. Demnach war es geboten, Impfungen mit warmer und kalter Lymphe, auch solche mit warmen und kalten Lungenstückchen vorzunehmen. Es wurde deshalb der Plan aufgestellt, die Versuche an 12 Thieren zu machen, von denen 6 mit Flüssigkeit und 6 mit Lungenstückchen geimpft werden sollten. Von den ersteren sollten 3 Thiere mit warmer, frischer und 3 andere mit 24 Stunden alter Lymphe und von den letzteren 3 Thiere mit Stückchen aus den Lungen eines kurz vorher getödteten lungenseuchekranken Rindes und 3 andere mit Stückchen geimpft werden, welche vorher 24 Stunden lang an der Luft in einem kühlen Raum gelegen hatten.

Nachdem der landwirthschaftliche Verein in Magdeburg 16 junge Stiere von gleichem Alter ($1^1/_2$ 2 Jahre) und gleicher Rasse zu den in Rede stehenden Versuchen angekauft und der Herr Minister sich bereit erklärt hatte, dem Vereine die Verluste zu ersetzen, welche

ihm durch das Eingehen von Rindern in Folge der mit ihnen im laufenden Jahre vorzunehmenden Versuche erwachsen sollten, fanden die Impfungen am 8. und 9. Oktober 1888 statt. Es wurden 12 Thiere nach dem mitgetheilten Plane geimpft und 4 Thiere zur Kontrole gehalten.

Am 8. Oktober wurde mit warmer Lymphe und warmen Lungenstückchen geimpft. Es wurde ein Ochse geschlachtet, der sich im akuten Stadium der Lungenseucheerkrankung befand; darauf wurden die Lungen desselben im Zusammenhange herausgeschnitten und auf einen Tisch gelegt, dessen Platte mit Seifenwasser vorher gereinigt und mit Sublimatlösung (1 : 1000) desinfizirt war. Durch den erkrankten Lungentheil wurde ein etwa 1 cm tiefer Schnitt mit einem sterilisirten Messer geführt und durch Auseinanderreissen der Schnittflächen eine grössere Trennung des Zusammenhanges hergestellt. Zu diesem Zwecke wurden die Hände sorgfältig gereinigt und mit Sublimatlösung desinfizirt.

Wenn die Rinderlungen in der angegebenen Weise vorsichtig auseinander gerissen werden, so findet die Trennung meist in der Richtung der interstitiellen Bindegewebszüge statt, während das Parenchym der Lungen seltener einreisst, und man hat daher die grösste Aussicht, eine Impfflüssigkeit zu bekommen, die vollkommen frei vom Inhalte der Bronchien ist. Diese Flüssigkeit fliesst über die Rissflächen und häuft sich im Spalte zwischen ihnen an, wo sie leicht gesammelt werden kann.

Die warme, hellgelbe Lymphe wurde in zwei erwärmte sterilisirte Pravaz'sche Spritzen gezogen und sofort verimpft. Darauf wurden von einer neu angelegten Rissfläche drei kleine Stückchen mit einer sterilisirten Scheere abgeschnitten, die aus interstitiellem und alveolärem Gewebe bestanden, auf eine erwärmte sterilisirte Glasplatte gelegt und ebenfalls gleich darauf verimpft. Nachdem dies geschehen war, wurden noch drei andere sterilisirte Pravaz'sche Spritzen mit Lymphe gefüllt und ein Stück Lunge abgeschnitten. Beide (Lymphe und Lungenstück) wurden an einem kühlen Orte aufbewahrt und am 9. Oktober zu den kalten Impfungen verwandt.

Zur Gewinnung der Lymphe haben wir Theile der Lungen benutzt, in denen das interstitielle Gewebe zwar schon erkrankt war, das alveoläre Gewebe aber nur eine leichte wässerige Tränkung (Beginn des Stadium catarrhale) erkennen liess. In solchen Theilen ist das Zwischengewebe so locker, dass es wie Spalten zwischen den Läppchen erscheint und breite, gelbliche, gallertige Züge bildet, während das alveoläre Gewebe feucht und hellroth ist.

Die Flüssigkeit, welche das interstitielle Gewebe tränkt, wurde

vor den in Rede stehenden Impfversuchen in zwei Fällen auf die Anwesenheit von Mikroorganismen genau geprüft. Herr Kreisthierarzt Berndt hatte die Güte, am 25. Mai d. J. zwei Rinder tödten zu lassen, die mit der Lungenseuche behaftet und akut erkrankt waren. Aus den Lungen dieser Thiere wurde das Material zu Kulturversuchen genommen. Die ausgeglühte Platinnadel wurde in die aus den Rissflächen abgeflossene noch warme Flüssigkeit getaucht und der Inhalt der Oese auf Fleischwasserpeptongelatine, Hammelblutserum, Fleischbrühe, Hafer-, Roggen-, Weizen-, Gerste- und Erbsendekokt ausgesät. Alle Gläser, mit Ausnahme der mit Gelatine gefüllten, wurden im Thermostaten bei 35° gehalten. Während sich die besäten Dekokte der Getreidearten und der Erbsen in den nächsten Tagen trübten und schliesslich grauweisse wolkige Massen bildeten, die sich an den Wänden und dem Boden der Gläser absetzten, trat in der Gelatine, der Fleischbrühe und dem Blutserum keine Veränderung ein. Die Trübungen und wolkigen Abscheidungen waren durch einen Mikrokokkus bedingt, der sich besonders üppig im Weizen- und Erbsendekokte entwickelte. Diese Kokken liessen sich zwar auch in Ausstrichen des interstitiellen und alveolären Gewebes der erkrankten Lungentheile und der über die Rissflächen abgeflossenen Flüssigkeit auf Deckgläschen nachweisen. Ihre Menge aber war eine ausserordentlich geringe.

Es ist nicht anzunehmen, dass die hier gezüchteten Mikroorganismen das Kontagium der Lungenseuche darstellen. Hiergegen spricht die geringe Zahl, in der sie in dem erkrankten Gewebe auftreten und noch mehr der Umstand, dass sie gänzlich fehlen können. So wurden erst vor Kurzem nach Aussaat von Flüssigkeit aus den erkrankten Lungentheilen eines in Neugattersleben getödteten Stieres in die genannten Nährflüssigkeiten keine Kulturen der Kokken erhalten. In diesem Falle fand überhaupt keine Entwickelung von Mikroorganismen in den Gläsern statt. Im Uebrigen wird es durch die Ergebnisse der Versuche sehr wahrscheinlich, dass der Ansteckungsstoff der Lungenseuche auf die Unterhaut der Rinder heftiger einwirkt als auf Lungengewebe derselben.

Es wurde also mit einer Flüssigkeit geimpft, welche ausser dem bis jetzt unbekannten Lungenseuchekontagium nur die erwähnten nicht pathogenen Kokken enthalten konnte. Von der gewonnenen Flüssigkeit wurden nun 6 Thiere mit grösseren Mengen, und zwar 2 Thiere mit je 1 Ccm, 2 andere mit je 0,5 Ccm und noch 2 andere mit 0,3 Ccm am Schwanze subkutan geimpft. Ferner wurden 2 Thiere mit je einem hirsekorn-, 2 andere mit je einem linsen- und noch 2 andere mit je einem erbsengrossen Lungenstückchen an derselben Stelle subkutan geimpft. Beim Abschneiden der Stückchen

wurde darauf geachtet, dass sie aus beiden Lungenbestandtheilen, dem interstitiellen und dem alveolären Gewebe, zusammengesetzt waren. Man ging dabei von der Idee aus, dass das Kontagium der Lungenseuche möglicherweise an einem Bestandtheile in grösseren Mengen haftet als am anderen, und dass es, um mit seiner Wirkung bekannt zu werden, nothwendig sei, Theile von beiden Gewebsarten in die Impfwunde einzuführen.

Die Impfung wurde in folgender Weise gemacht: Am Schwanze wurden die Haare dicht über der Quaste in einer Breite von 10 Cm abgeschoren und abrasirt. Dann wurde die abrasirte Stelle mit Seifenwasser abgewaschen und gleich darauf mit Sublimatlösung (1 : 1000) benetzt. Diese Reinigung und Desinfektion des Impffeldes fand 2 mal, am Tage vor der Impfung und kurz vor derselben statt. Man wollte durch dieses Verfahren die auf dem Impffelde angesiedelten Keime zerstören, deren Zahl auf den mit Koth und Harn beschmutzten Rinderschwänzen eine sehr grosse ist und unter denen eiterbildende eine hervorragende Rolle spielen. Ob dies in der beschriebenen Weise gelingen würde, liess sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, denn bisher war die Antisepsis bei Rinderschwänzen noch nicht zur Anwendung gekommen.

Alle Instrumente, welche zur Impfung benutzt wurden, wie Messer, Scheere, Pincetten, Injektionsspritzen etc. waren vorher sterilisirt, d. h. $^1/_2$ Stunde lang in einen auf 160^0 erwärmten Trockenschrank gestellt worden.

Die Impfungen wurden nicht an der vorderen Seite des Schweifes, wie es bisher fast regelmässig geschehen ist, sondern an der hinteren ausgeführt. Die Gründe waren folgende: Es verlaufen an der vorderen Seite die mittlere Schweifarterie und rechts und links von ihr die unteren Seitenarterien des Schweifes, auch sind diese Gefässe vielfach durch Anastomosen (Wundernetze) miteinander verbunden. An der hinteren Seite verläuft kein Gefäss, nur liegen rechts und links neben ihr die oberen Seitenarterien des Schweifes, die stellenweise bogenförmig auf die hintere Fläche treten. Mithin werden bei den Impfungen an der hinteren Fläche des Schweifes seltener Gefässe verletzt als bei den an der vorderen, namentlich wenn man darauf achtet, dass der Impfstich genau in der Mitte der hinteren Fläche liegt. Blutungen aber sind nicht erwünscht, denn das fliessende Blut spült die eingespritzte Lymphe heraus und erschwert das Anlegen des Kollodiumverbandes. Auch dürfte der Gefässreichthum die Ausbreitung der örtlichen Prozesse und das Zustandekommen allgemeiner Infektionen im hohen Grade begünstigen. Hierzu kommt, dass die vordere Fläche des Schweifes, wie der Augenschein lehrt, noch mehr mit Harn und Koth besudelt wird als die hintere.

Bei den Impfungen mit Flüssigkeit wurden die Kanülen schräg bis in die Unterhaut eingestochen und in die letztere die Flüssigkeit eingespritzt. Um die Lungenstückchen verimpfen zu können, wurde mit einem Messer ein kleiner, etwa 1 Cm langer Schnitt durch die Haut gelegt, in denselben die Spitze einer geschlossenen Scheere eingeführt und durch Abtrennen der Unterhaut eine Tasche gemacht, deren Grund gegen die Schwanzspitze gerichtet war. In diese Tasche wurde das Lungenstückchen hineingeschoben. Darauf wurden die Impfstiche und Impfschnitte mit Watte geschlossen, die in Sublimatkollodium (Sublimat 1 : Collodium elasticum 1000) eingetaucht war und über die Watte ein 50 Cm langer und 1 Cm breiter Heftpflasterstreifen um den Schwanz gewickelt. Schliesslich wurden die Schwänze an einem um die Brust gelegten Gurt oder Strick einige Stunden lang befestigt, um ihre Bewegungen so lange unmöglich zu machen, bis das Kollndium erstarrt und mit der Heftpflastermasse verbunden war. Nach Ablauf dieser Frist wurden die Schwänze wieder ausgebunden. Auf diese Weise schien das Impffeld gegen eine Verunreinigung während des Impfgeschäfts (Frühinfektion) und im Verlaufe des örtlichen Prozesses (Spätinfektion) geschützt zu sein.

Die geimpften und die Kontrolthiere wurden vor und nach der Impfung genau beobachtet. Die Ergebnisse derselben lassen einige nicht unwichtige Schlussfolgerungen aus ihnen ableiten.

Die Körpertemperaturen der Thiere an den in der nachstehenden Tabelle bezeichneten Tagen verhielten sich, wie folgt:

No.	Impfmaterial	8. Oktober	9. Oktober	12. Oktober	13. Oktober	16. Oktober	19. Oktober	26. Oktober
1.	Warme Lymphe	38,9 (Geimpft)	39,0	39,4	39,2	39,9	38,8	Transport nach Neugattersleben.
2.		39,2 (Geimpft)	39,0	39,8	39,1	39,0	38,9	
3.		39,3 (Geimpft)	39,3	39,8	39,8	39,4	39,1	
4.	Warme Stückchen	38,9 (Geimpft)	39,1	39,5	39,4	39,0	39,1	
5.		39,2 (Geimpft)	39,1	39,5	39,2	39,1	38,9	
6.		39,1 (Geimpft)	39,1	39,6	39,5	38,9	39,3	
7.	Kalte Stückchen	39,0	39,0 (Geimpft)	39,4	39,1	38,7	38,4	
8.		39,0	39,1 (Geimpft)	39,5	39,3	38,6	39,1	
9.		39,1	39,2 (Geimpft)	39,2	39,2	39,2	38,9	
10.	Kalte Lymphe	39,1	39,1 (Geimpft)	39,3	39,2	39,0	38,9	
11.		39,0	39,1 (Geimpft)	39,5	39,3	39,1	39,2	
12.		39,2	39,2 (Geimpft)	39,3	39,0	39,8	39,0	
13.	Kontrolthiere	39,2						
14.		39,0						
15.		39,1						
16.		39,0						

Die Impfungen am 8. Oktober haben Nachmittags und die am 9. Morgens früh stattgefunden. Mithin liegt zwischen beiden Impfterminen eine Zeit von ca. 18 Stunden. Wenn nun auch die Höhe der Körpertemperatur bei den Thieren am 10. und 11. Oktober nicht mitgetheilt wird, so lässt sich doch aus den vorliegenden Zahlen erkennen, dass bei den mit warmer Lymphe geimpften Thieren noch keine Temperatursteigerung am 9., wohl aber am 12. Oktober nachzuweisen war. Die Körperwärme hatte durchschnittlich um 0,5° zugenommen und kehrte in den nächsten Tagen allmählich zur Norm zurück. Etwas geringer war die Temperatursteigerung bei den mit kalter Lymphe geimpften Thieren.

Hiermit in Uebereinstimmung stehen die örtlichen Veränderungen, welche an den Impfstellen beobachtet wurden. Denn am 12. Oktober waren die um die letzteren gelegenen Theile des Schwanzes bei allen Thieren warm und geschwollen. Diese Erscheinungen zeigten sich im hohen Grade bei den mit warmer, in viel geringerem bei den mit kalter Lymphe geimpften Thieren; bei ersteren hatte der geschwollene Theil des Schwanzes eine Länge von 10 Cm. und war stark geröthet. Dagegen liess sich bei den Thieren, die mit Lungenstückchen geimpft waren, fast keine Schwellung an der Impfstelle nachweisen.

Am 13. Oktober wurden sämmtliche Verbände abgenommen, um die Beschaffenheit der Impfwunden zu prüfen. Bei den Thieren 1, 2 und 3 waren die oberhalb des Verbandes gelegenen Weichtheile des Schwanzes sehr stark geschwollen, auch hatten sich an den Stellen, wo die Ränder des Verbandes die geschwollenen Theile berührten, Rinnen gebildet, in denen die Haut bläulichroth gefärbt und an der Oberfläche etwas feucht war. Im Uebrigen waren die Impfschnitte in der Heilung begriffen und die Impfstiche bei den mit kalter Lymphe geimpften Thieren nicht mehr zu erkennen. Hiernach wurden die Impfstellen bei allen Thieren mit Sublimatlösung rein gewaschen, dann mit Sublimatwatte sorgfältig getrocknet und schliesslich mit Sublimatkollodium wieder bedeckt.

Am 16. Oktober wurden die Verbände von 2 und 3 abgenommen, weil die oberhalb derselben gelegenen Theile des Schwanzes sehr stark geschwollen waren. Hierbei zeigte sich, dass bei 2 Nekrose der Haut an der Impfstelle im Umfang eines Fünfzigpfennigstücks eingetreten war und dass bei 3 die Haut um die Impfstelle leicht ulcerirte. Bei beiden Thieren wurden die Verbände erneuert.

Am 19. Oktober wurden alle Verbände abgenommen. Bei den Stieren No. 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 und 12 lagen keine Abweichungen an den Impfstellen vor. Bei 1 ulcerirte die Haut um die Impfstelle, auch stiess sich später der untere Theil der Schwanzspitze nekrotisch

ab. Bei 2 hatte die Nekrose an der Impfstelle an Umfang zugenommen, auch folgte später spontane Ablösung des unteren Schwanzendes. Bei 3 hatte sich am oberen Rande des Verbandes ein Abscess gebildet, der eröffnet wurde und später heilte. Bei 9 trat tiefe Ulceration ein, die zur Nekrose der Schwanzspitze führte.

Am 26. Oktober wurden sämmtliche Thiere, die während der ganzen Beobachtungsfrist keine Störungen des Allgemeinbefindens gezeigt hatten, nach Neugattersleben, Kreis Calbe, transportirt, um auf ihre Immunität geprüft zu werden. In dem genannten Orte war vor mehreren Monaten die Lungenseuche unter dem Ochsenbestande aufgetreten und hatte einen sehr akuten und bösartigen Charakter angenommen. Hier wurden die geimpften und die Kontrolthiere zwischen kranke gestellt und mit letzteren Tage lang in Berührung gelassen.

Durch die vorstehenden Versuche ist dargethan, dass warme Lymphe eine starke, kalte eine viel schwächere und Stückchen aus erkrankten Lungentheilen fast gar keine Wirkung in der Unterhaut bei Rindern hervorrufen. Mithin ist die Folgerung begründet, dass vornehmlich die Flüssigkeit in erkrankten Lungenabschnitten Träger der wirksamen Substanz ist, und auch, dass die Virulenz der Flüssigkeit, mit dem Erkalten abnimmt. Wenn man nun voraussetzt, dass durch die Verimpfung derartiger pathologischer Produkte der Lungenseuche eine Immunität gegen diese Krankheit zu erzielen ist, so dürften die Impfungen mit kalter Lymphe einen geringeren Erfolg haben. Denn wohl nicht jede Impfung schützt, sondern der Schutz ist von der Höhe der örtlichen Prozesse abhängig, die bei der Lungenseuche den Charakter der erysipelatösen erkennen lassen.

Bei den 3 mit warmer Lymphe geimpften Thieren aber waren nicht nur Reizungserscheinungen mit dem Charakter des Erysipels, sondern gleichzeitig ulceröse Prozesse an den Impfstellen entstanden. Denn bei 2 von ihnen hatte sich das untere Ende des Schwanzes einige Zeit nach der Impfung spontan abgelöst und bei dem dritten am oberen Rande des Verbandes ein Abscess gebildet. Dieses Resultat könnte man vielleicht auf die Wirkung der Lymphe beziehen, wenn nicht auch bei einem mit Lungenstückchen geimpften Stiere (9) ein ähnlicher Ausgang beobachtet worden wäre. Demnach war die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass bei der Impfung der in Rede stehenden Thiere trotz aller Vorsicht eine Verunreinigung der Impfwunden mit eiterbildenden oder septischen Mikroorganismen stattgefunden hatte, und dass hierdurch die erwähnten üblen Zufälle verschuldet wurden. Auch lehren diese Versuche, dass die Desinfektion eines Rinderschwanzes, der den Verunreinigungen andauernd und im hohen Grade ausgesetzt ist, zu den

schwierigsten Aufgaben gehört. In jedem Falle war es erforderlich, die Versuche zu wiederholen, theils um die Wirkung der warmen Lymphe und die Menge, welche einem Thiere ohne Schaden eingespritzt werden könne, spezieller zu erforschen, theils um ein anderes antiseptisches Verfahren in Anwendung zu bringen, welches einen wirksameren Erfolg erwarten liess. Ueber diese Versuche wird weiter unten genauere Mittheilung gemacht werden.

Wie erwähnt, waren die vom landwirthschaftlichen Verein zu Magdeburg angekauften 16 Ochsen, von denen 12 geimpft waren und 4 als Kontrolthiere dienten, am 26. Oktober 1888 nach Neugattersleben geführt und mit lungenseuchekranken Thieren in Berührung gebracht worden. Nunmehr sollte entschieden werden, ob durch Verimpfung von Produkten der Lungenseuche Immunität gegen diese Krankheit zu erzielen, und ob ein Unterschied im Grade der Immunität bei den mit warmer oder kalter Flüssigkeit bezw. bei den mit warmen oder kalten Lungenstückchen geimpften Thieren nachzuweisen wäre.

Um diese Fragen zur Entscheidung zu bringen, wurden die im akuten Stadium der Lungenseuche erkrankten Thiere so angebunden, dass sich ihre Nasen mit denen der Versuchsthiere berührten, dass also das in der Exspirationsluft der ersteren vorhandene Kontagium von letzteren direkt eingeathmet werden konnte. In dieser Stellung wurden die Thiere stundenlang belassen und nach Ablauf dieser Frist wieder losgebunden. Dasselbe Verfahren wurde mehrere Male bei jedem Thiere wiederholt. Mithin wurden Bedingungen für eine Infektion geschaffen, die sonst nur bei den Inhalationsversuchen von Reinkulturen der Bakterien beobachtet werden. Denn die exspirirte Luft der akut erkrankten Thiere ist vergleichbar einer zerstäubten Flüssigkeit, in der infektiöse Krankheitserreger suspendirt sind.

Darauf wurden die Ochsen in nachstehender Reihenfolge getödtet:

No. 5, geimpft mit 1 Ccm warmer Lymphe, getödtet am 20. November 1888.

No. 12, geimpft mit einem erbsengrossen warmen Lungenstückchen, getödtet am 20. November 1888.

No. 10, Kontrolthier, getödtet am 15. Dezember 1888.

No. 3, Kontrolthier, getödtet am 15. Dezember 1888.

No. 9, Kontrolthier, getödtet am 15. Dezember 1888.

No. 4, geimpft mit 0,3 Ccm warmer Lymphe, getödtet am 22. Januar 1889.

No. 6, geimpft mit 0,5 Ccm warmer Lymphe, getödtet am 22. Januar 1889.

No. 2, geimpft mit einem hirsekorngrossen warmen Lungenstückchen, getödtet am 22. Januar 1889.

No. 8, geimpft mit einem linsengrossen warmen Lungenstückchen, getödtet am 22. Januar 1889.

No. 15, Kontrolthier, getödtet am 25. Januar 1889.

No. 13, geimpft mit einem erbsengrossen kalten Lungenstückchen, getödtet am 25. Januar 1889.

No. 14, geimpft mit einem linsengrossen kalten Lungenstückchen, getödtet am 25. Januar 1889.

No. 1, geimpft mit einem hirsekorngrossen kalten Lungenstückchen, getödtet am 29. Januar 1880.

No. 7, geimpft mit 1 Ccm kalter Lymphe, getödtet am 29. Januar 1889.

No. 11, geimpft mit 0,3 Ccm kalter Lymphe, getödtet am 29. Januar 1889.

No. 16, geimpft mit 0,5 Ccm kalter Lymphe, getödtet am 29. Januar 1889.

Die Lungen der getödteten Thiere wurden mit der grössten Sorgfalt untersucht. Hierbei wurde Folgendes ermittelt:

Von den geimpften Thieren war keins mit der Lungenseuche behaftet.

No. 5, 4, 8, 1 und 7 hatten ganz gesunde Lungen. Bei No. 12, 13 und 16 wurden mehrere, etwa haselnussgrosse, fächerige Knoten in den Lungen ermittelt, die aus einem derben fibrösen Gerüst bestanden, dessen Hohlräume mit einer braunen breiigen Masse erfüllt waren In letzterer fanden sich die Eier von Leberegeln und in einem Knoten ein Distomum lanceolatum. No. 6 war mit Tuberkulose des Brustfelles und der Bronchialdrüsen, No. 2 mit Tuberkulose der mediastinalen Lymphdrüsen behaftet. Bei No. 11 und 14 wurden mehrere erbsengrosse grüne Knoten im interstitiellen Gewebe und in den bronchialen Lymphdrüsen gefunden. Die Natur dieser Knoten liess sich zwar nicht mit Sicherheit bestimmen, sie schienen jedoch entozoischer Natur zu sein und stimmten in ihren äusseren Merkmalen mit den Knoten überein, die zuweilen im Fleische bei Rindern gefunden werden und Sitz von Rundwürmern sind.

Von den nicht geimpften 4 Kontrolthieren waren 3 mit der Lungenseuche behaftet.

No. 10. Im hinteren Theile des vorderen Lappens der linken Lunge eine kindskopfgrosse harte Stelle, an der beide Lappen mit einander verwachsen sind und das verdickte Lungenfell ein weisses Aussehen hat. Der erkrankte Theil schwer zu schneiden. Auf dem Durchschnitte sieht man breite weisse Züge um ein doppeltfaustgrosses mürbes Lungenstück von röthlichgelber Farbe. Von diesen Zügen, welche in der Richtung des Interstitialgewebes verlaufen und die Blutgefässe umgeben, erstrecken sich viele Ausläufer bis in das abgestorbene Lungenstück. Die Blutgefässe mit hellrothen adhärenten Thromben gefüllt. Die röthliche abgestorbene Lungenmasse hat sich von den bindegewebigen Zügen noch nicht abgetrennt. Diese Trennung aber ist durch gegenseitige Verschiebung der Theile sehr leicht zu bewirken.

An der unteren Fläche des hinteren (4.) Lappens der rechten Lunge eine faustgrosse harte Stelle, die nicht bis an das Lungenfell reicht. Auf dem Durchschnitte sieht man grauweisse Züge, die ein Netzwerk bilden. In den Zügen sind die Durchschnitte der erweiterten Lymphgefässe zu erkennen. Das Lungengewebe der im Centrum des Knotens gelegenen Läppchen dunkelroth, mässig feucht und granulirt, das der peripherisch gelegenen Läppchen feucht, hellroth und glatt.

Bronchialdrüsen gross, fest, auf dem Durchschnitte fast ganz homogen, leicht fleischig. Kapsel verdickt.

Mithin waren die Lungen des Ochsen Nr. 10 der Sitz von zwei Infektionsherden, von denen der in der linken Lunge ermittelte etwas älter als der in der rechten war. Nehmen wir an, dass die An-

steckung des Ochsen bereits am Tage nach seiner Ankunft in Neugattersleben, also am 27. Oktober stattgefunden hatte, wo er zum ersten Male mit lungenseuchekranken Thieren in Berührung gekommen war, so reichte zur Entstehung des nekrotischen Herdes in der linken Lunge und zur bindegewebigen Abkapselung desselben ein Zeitraum von 7 Wochen aus. Folglich ist das Alter solcher Veränderungen früher nicht ganz richtig beurtheilt worden, denn man nahm bisher ganz allgemein an, dass zu einer so umfangreichen Nekrose und bindegewebigen Dissektion, wie in dem vorliegenden Falle, ein Zeitraum von 3 Monaten erforderlich wäre.

No. 9. Linke Lunge: Im vorderen Theile des vorderen Lappens eine apfelgrosse, hart anzufühlende Stelle, die mit dem vorderen Mittelfelle verwachsen ist. Auf dem Durchschnitte graurothes feinkörniges Gewebe, welches zu kleinen, von weissen festen Zügen umschlossenen Feldern angeordnet ist. Im hinteren Lappen vier wallnussgrosse harte Stellen, von denen zwei inmitten und zwei an der Oberfläche des Lappens ihren Sitz haben. Jede Stelle besteht aus 3—4 Läppchen, die röthlichgrau und feinkörnig auf dem Durchschnitte sind. Zwischen den Läppchen weisse Züge von 3 Mm Breite und um die Läppchen eine derbe fibröse Kapsel. Das Lungenfell auf den in der Nähe der Oberfläche gelegenen beiden Stellen verdickt und weiss. Zwischen den letzteren eine feuchte rothe Partie, welche auf dem Durchschnitte glatt ist und in der die Zwischenräume der Läppchen ein gelbliches, gallertiges Aussehen haben.

Rechte Lunge: Der mediale mit dem hinteren Lappen an einer thalergrossen Stelle verwachsen. Der an der Verwachsungsstelle gelegene Abschnitt des medialen Lappens in Faustgrösse hart. Auf dem Durchschnitte weisse, breite, netzartige Züge, zwischen denen rothe, abgestorbene Lungenläppchen liegen. Um die Blutgefässe und Luftröhrenäste breite fibröse Züge. Inhalt der Blutgefässe geronnen, trocken. Am oberen Rande des hinteren Lappens ein wallnussgrosser Knoten von derselben Beschaffenheit.

Die bronchialen Lymphdrüsen gross, derb, weisslich und von dicken fibrösen Kapseln umgeben.

Hiernach waren in den Lungen dieser Ochsen 7 Infektionsherde von gleichem Alter nachzuweisen. Nur zwischen den beiden Knoten, die an der Oberfläche des hinteren Lappens der linken Lunge ihre Lage hatten, wurde eine frisch erkrankte Partie ermittelt, an der sich nicht mit Bestimmtheit erkennen liess, ob sie dem vorderen oder hinteren Knoten zuzurechnen war. Diese Partie entsprach den frischeren Erkrankungszonen, die in der Regel in der Nachbarschaft älterer Lungenseucheherde beobachtet werden.

No. 3. Die hinteren Abschnitte des vorderen Lappens der linken Lunge in Kindskopfgrösse von aussen hart anzufühlen. Diese Stelle ist mit dem vorderen Abschnitte des genannten Lappens, dem Herzbeutel und dem Mittelfelle verwachsen. Auf dem Durchschnitte zeigt sie ein maschiges Aussehen. Die interstitiellen Gewebszüge in den unteren Partien breit und weiss, in den oberen gelblich, gallertig. Ueberall sieht man die Durchschnitte von Lymphgefässen, welche in den unteren Partien mit Thromben erfüllt sind. Das Lungengewebe feinkörnig, theils dunkel-, theils grauroth Die Läppchen mehr trocken, abgestorben.

Die in der Nähe des vorderen Lappens der linken Lunge gelegenen Theile der Bronchialdrüsen vergrössert, hart, röthlichweiss und von derben Kapseln umschlossen.

No. 15 gesund.

Hiernach ist dargethan, dass 3 Kontrolthiere an der Lungenseuche gelitten hatten, dass das vierte aber und die 12 geimpften Ochsen gesund geblieben waren. Soweit diese Versuche zu einem Urtheile berechtigen, so spricht das erhaltene Resultat für den Nutzen der Lungenseuche-Impfung. Denn die geimpften und nicht geimpften Thiere sind denselben Bedingungen für die Ansteckung ausgesetzt gewesen, sie sind alle mit lungenseuchekranken zusammengebunden und in dieser Stellung gleich lange Zeit belassen worden. Trotzdem sind die geimpften Thiere nicht erkrankt. Beachtet man ferner, dass nach der wissenschaftlichen Erfahrung 10—20 pCt. der Rinder sich für das Lungenseuche-Kontagium nicht empfänglich erweisen, so haben die Versuche bei den Kontrolthieren auch Resultate geliefert, die mit dieser Erfahrung vollkommnn übereinstimmen.

Dagegen lässt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden, ob durch Verimpfung warmer oder kalter Lymphe bezw. warmer oder kalter Lungenstückchen derselbe Grad des Schutzes bei den geimpften Thieren herbeigeführt wird. Denn die Zahl der Versuchsthiere und die Dauer ihrer Beobachtung reichen nicht aus, um schon jetzt in dieser Frage ein entscheidendes Urtheil abgeben zu könneu. Man muss deshalb vorläufig bei der Ansicht verbleiben, dass der höchste Impfschutz bei solchen Thieren zu erwarten stehe, welche nach der Impfung die auffallendsten lokalen und allgemeinen Veränderungen gezeigt haben. Solche Wirkungen aber treten nach der Verimpfung warmer Krankheitsprodukte ein. In jedem Falle ist aus den mitgetheilten Versuchen die Schlussfolgerung abzuleiten, dass Rinder nach der Verimpfung frischer, höchstens 24 Stunden alter und nicht filtrirter Lymphe gegen die Lungenseuche immun werden.

Ein absolut sicheres Urtheil über den Schutzwerth der Impfung wird man natürlich nur aussprechen können, wenn alle geimpften Thiere der Infektion in gleichem Grade ausgesetzt werden.

Die Anordnung der vorstehenden Versuche ist insofern eine nicht ganz vollkommene, als sie dem Zufalle noch einen gewissen Spielraum lässt. Denn es ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Kontrolthiere mit schwerer erkrankten zusammengebunden waren als die geimpften Thiere, und dass folglich die letzteren nicht in dem Grade der Ansteckung ausgesetzt waren, wie die ersteren. Es sollten daher alle vorgeimpften Thiere noch einmal geimpft werden und zwar an Körpertheilen, z. B. Triel, an denen erfahrungs-

gemäss heftige und oft tödtliche Wirkungen nach der Impfung auftreten. Auch sollten alle Thiere möglichst gleiche Mengen des zu Spray zerstäubten warmen Lungensaftes lungenseuchekranker Thiere einzuathmen veranlasst werden.

Die Ergebnisse dieser Versuche werden weiter unten mitgetheilt.

Am 9. November wurden die Impfversuche bei 12 Ochsen in Löbnitz fortgesetzt. Bekanntlich sollte die Wirkung der warmen Lymphe genau verfolgt und die Menge bestimmt werden, welche man einem Thiere ohne Schaden einimpfen könnte; ferner sollte ein Verfahren ermittelt werden, durch welches die Impfstellen der Schwänze sicher desinfizirt würden.

An dem genannten Tage wurde ein Ochse geschlachtet, welcher an der Lungenseuche fieberhaft erkrankt war. Lungen und Herz desselben wurden im Zusammenhange herausgeschnitten, in ein sehr warm geheiztes Zimmer gebracht und auf einen Tisch gelegt, dessen Platte gereinigt und mit Sublimatlösung (2 : 1000) desinfizirt war. Die warme Impfflüssigkeit wurde nach der bereits beschriebenen Methode gesammelt und in erwärmte, gut sterilisirte Spritzen gezogen, die gefüllten Spritzen in Wasser gelegt, welches vorher längere Zeit gekocht und dessen Temperatur durch allmähliche Abkühlung an der Luft auf 35^0 gesunken war. Durch zeitweises Nachgiessen von gekochtem heissen Wasser wurde es auf der angegebenen Temperaturhöhe so lang erhalten, bis der Inhalt der Spritzen verimpft war.

Die Schwänze der 12 Thiere wurden am 8. November 1888 an den früher bezeichneten Stellen abgeschoren und abrasirt. Dann wurden diese Stellen mit Seifenwasser abgebürstet und um dieselben Flanellstücke gebunden, welche einige Zeit lang in 5 proc. Kreolinlösung gelegen hatten. Hiernach wurden sämmtliche Schwänze an Gurte oder Stricke befestigt, welche um die Brust gelegt waren. Die umgewickelten Flanellstücke wurden 24 Stunden lang mit 5 proc. Kreolinlösung feucht gehalten.

Kurz vor der Impfung wurden die Flanellstücke abgenommen, die Impfstellen mit Sublimatlösung (2 : 1000) wiederholt gewaschen und dann mit Sublimatwatte abgetrocknet.

Es wurde angenommen, dass auf diese Weise alle Mikroorganismen zerstört würden, welche sich an den beschmutzten Rinderschwänzen angesiedelt hätten, und dass namentlich die in den weiten und tiefen Haartaschen gelegenen Keime vernichtet würden.

Alle Instrumente, welche zur Impfung benutzt wurden, waren nach dem bereits mitgetheilten Verfahren sterilisirt. Die Kanülen

wurden bis in die Unterhaut eingestochen und die Impfflüssigkeit in die letztere eingespritzt.

Es wurden verschiedene Mengen des Lungensaftes verimpft, um ihre Wirkungen zu ermitteln, namentlich aber um festzustellen, ob die starken Reaktionen bei den Impfthieren, wie behauptet wurde, ausschliesslich von der Menge des verimpften Materials abhängig wären oder nicht. Es wurden geimpft:

1. Ein Ochse mit 1 Ccm. unverdünnter warmer Lymphe.
2. Ein Ochse mit 0,5 „ „ „ „
3. Ein Ochse mit 0,3 „ „ „ „
4—6. Drei Ochsen mit 0,5 Ccm 50 proc. warmer Lymphe (= 0,25 Ccm unverdünnter Lymphe).
7—9. Drei Ochsen mit 0,5 Ccm 20 proc. warmer Lymphe (= 0,1 Ccm unverdünnter Lymphe).
10—12. Drei Ochsen mit 0,5 Ccm 10 proc. warmer Lymphe (= 0,05 Ccm unverdünnter Lymphe).

Die Verdünnungen der Lymphe wurden mit keimfreiem Wasser gemacht. Es wurde Leitungswasser an zwei aufeinander folgenden Tagen je eine Stunde lang gekocht und nach dem Kochen in sterilisirten und gut verschlossenen Glasflaschen aufbewahrt. Vor dem Zusatze zur Lymphe wurde das Wasser auf ca. 35° erwärmt.

Nach der Impfung wurden die Impfstiche mit Sublimatwatte geschlossen, die in Jodoformkollodium (1 Thl. Jodoform und 10 Thl. Kollodium elasticum) eingetaucht war und über die Watte ein 50 Cm langer und 1 Cm breiter Heftpflasterstreifen gewickelt. Schliesslich wurden die Schwänze ausgebunden und in dieser Lage mehrere Stunden lang erhalten.

Am nächsten Tage wurden die Heftpflasterstreifen vorsichtig abgenommen. Bei einigen Thieren wurde der Kollodiumverband dabei gleichzeitig heruntergerissen. Bei ihnen zeigte sich, dass die Impfstiche gut geschlossen und kaum noch zu erkennen waren. Gleich darauf wurde ein neuer Kollodiumverband angelegt, der sich nach einigen Tagen, wie bei allen übrigen Thieren, allmählich ablöste. Nach der Ablösung der Verbände wurde bei sämmtlichen Thieren der Impfkanal vollkommen geschlossen gefunden.

Am 1. Dezember wurden die geimpften Ochsen von Löbnitz nach Neugattersleben geführt, wo sie zwischen lungenseuchekranke Thiere gestellt und längere Zeit mit ihnen in Berührung gelassen wurden. Herr Kreisthierarzt Thunecke, der die Ochsen nach der Impfung täglich untersucht hat, berichtet über seine Wahrnehmungen Folgendes:

No. 1, geimpft mit 1 Ccm unverdünnter warmer Lymphe. Am 13. November, also am 4. Tage nach der Impfung, zeigten sich an der Impfstelle vermehrte Wärme und geringe Anschwellung, dabei war die Körpertemperatur um 0,2° gestiegen. Am

5. Tage nach der Impfung betrug die Temperatur 39,5°, auch hatte die Anschwellung noch mehr an Umfang zugenommen. In den nächsten Tagen breitete sich die Anschwellung gegen die Schwanzwurzel etwas aus. Im Uebrigen hatte das Thier guten Appetit und glänzendes glattes Haar. Später nahm die Anschwellung ab und war am 19. November nur noch gering. Am 29. November, also am 20. Tage nach der Impfung, bildete sich ein kleiner Abscess dicht über der Impfstelle, der durch einen Einstich geöffnet wurde.

No. 2, geimpft mit 0,5 Ccm unverdünnter warmer Lymphe. Am 7. Tage nach der Impfung begann die Anschwellung der Impfstelle. Diese Anschwellung war am 8. Tage sehr auffallend. Die Körpertemperatur betrug 39,6° und hielt sich auf dieser Höhe eine Zeit lang. Am 20. November erstreckte sich die Anschwellung bis in die Nähe der Schwanzwurzel und am folgenden Tage bis an die letztere. Dabei hatte der Ochse guten Appetit und blieb in gutem Nährzustande. Dann folgten Abschwellung und Sinken der Temperatur. An der Spitze des Schwanzes trat Nekrose ein.

No. 3, geimpft mit 0,3 Ccm unverdünnter warmer Lymphe. Am 4. Tage nach der Impfung schwoll die Impfstelle an, bis zum 8. Tage hatte die Anschwellung bedeutend zugenommen und am 10. Tage reichte sie bis in die Nähe der Schwanzwurzel. Um diese Zeit stieg die Körpertemperatur bis auf 40,3°. Am 13. Tage nach der Impfung war der ganze Schwanz geschwollen. Die Abschwellung und das Sinken der Temperatur erfolgten sehr langsam. Die Spitze des Schwanzes wurde nekrotisch.

No. 4, geimpft mit 0,5 Ccm 50 proc. warmer Lymphe. Der Ochse zeigte am 8. Tage nach der Impfung auffallende Schwellung an der Impfstelle und eine Körpertemperatur von 40,0°. Am 13. Tage erstreckte sich die Anschwellung bis an die Schwanzwurzel. Die geschwollenen Theile waren sehr empfindlich, namentlich das Heben des Schwanzes schien dem Thiere grosse Schmerzen zu verursachen. In den folgenden Tagen breitete sich die Anschwellung auf die Umgebung der Schwanzwurzel aus und erreichte am 18. Tage bei einer Temperatur von 40,4° die Weichtheile um das Becken und Kreuzbein. Die Fresslust war nicht gestört. Am 24. Tage hatte der Umfang der Anschwellung bedeutend abgenommen und war die Temperatur auf 39,5° und am 26. Tage auf 39,3° gefallen. Später wurde der Ochse gesund. Am unteren Ende des Schwanzes trat Nekrose ein.

No. 5, geimpft mit 0,5 Ccm 50 proc. warmer Lymphe. Bei diesem Ochsen schwoll die Impfstelle am 7. Tage nach der Impfung etwas an und hatte am 8. Tage den Umfang einer Faust erreicht. Die Körpertemperatur betrug am 10. Tage 39,9°. Von da ab wurden Abschwellung und Sinken der Körpertemperatur beobachtet.

No. 6, geimpft mit 0,5 Ccm 50 proc. warmer Lymphe. Am 7. Tage nach der Impfung entwickelte sich eine leichte Anschwellung an der Impfstelle, dabei stieg die Körpertemperatur auf 39,5°. Am 8. Tage hatte der geschwollene Theil des Schwanzes den Umfang einer Faust erreicht und war am 11. Tage 8 Cm lang. Im weiteren Verlauf bildete sich die Schwellung zurück.

No. 7, geimpft mit 0,5 Ccm 20 proc. warmer Lymphe. An der Impfstelle zeigten sich keine Veränderungen.

Am 14. December wurde dieser Ochse mit 0,3 Ccm unverdünnter warmer Lymphe nochmals geimpft. Hiernach trat am 5. Tage eine geringe Anschwellung ein. Am 7. Tage war der geschwollene Theil 5 Cm lang, auch war die Temperatur auf 39,3° gestiegen. Am 12. Tage hatte die Schwellung noch mehr zugenommen und die Temperatur eine Höhe von 40,7° erreicht. Am 14. Tage trat Abschwellung ein. An diesem Tage betrug die Körpertemperatur 39,5°.

No. 8, geimpft mit 0,5 Ccm 20 proc. warmer Lymphe. Bei diesem Thiere traten nach der Impfung nur geringe Schwellung und Temperatursteigerung ein. Letztere

betrug am 8. Tage nach der Impfung 39,3° und stieg am 13. Tage auf 39,8°. Darauf folgten Abschwellung und Rückkehr der Temperatur auf die Norm. Auch stellte sich Nekrose der Schwanzspitze ein.

No. 9, geimpft mit 0,5 Ccm 20 proc. warmer Lymphe. Die Anschwellung an der Impfstelle trat am 7. Tage ein, sie nahm in den nächsten Tagen in der Richtung gegen die Schwanzwurzel zu und erreichte am 13. Tage die Weichtheile auf dem rechten Sitzbeine. Die Körpertemperatur betrug an diesem Tage 40,7°. Am 15. Tage war die ganze Kruppe geschwollen. Im Allgemeinbefinden dagegen waren keine Störungen nachzuweisen, namentlich war der Appetit rege. Am 18. Tage stieg die Temperatur auf 41,2° und am 20. Tage war der Schwanz kalt. In den darauf folgenden Tagen nahmen Schwellung und Temperatur langsam zu, letztere betrug am 22. Tage 41,4°, am 24. Tage 41,5° und am 26. Tage 41,6°. Jetzt zeigte der Ochse geringe Fresslust, war traurig und hatte rauhes Haar. Unter andauerndem hohen Fieber trat der Tod desselben am 35. Tage nach der Impfung ein. Die Obduktion fand vier Stunden später statt und ergab folgendes Resultat:

A. Aeussere Besichtigung.

Der Schwanz war von der Impfstelle bis zum Rücken angeschwollen und an der hinteren Fläche seines oberen Endes erhoben sich mehrere fingerdicke Querwülste, zwischen denen seichte Einrisse nachzuweisen waren. Die bei der Impfung entstandene Hautverletzung war verheilt. Der After, die um die Sitzbeinhöcker und und das Kreuzbein gelegenen Weichtheile und die inneren Abtheilungen beider Hinterschenkel gleichmässig geschwollen. Der Bauch wenig aufgetrieben. In den Nasenöffnungen blutiger Schaum.

B. Innere Besichtigung.

1. Brust- und Bauchhöhle. Durch einen Längsschnitt vom Kinnwinkel bis zur Schambeinfuge wurde die Haut in vorschriftsmässiger Weise gespalten und die Bauchhöhle eröffnet. Starkes Fettpolster, dunkelrothe Färbung der Muskeln. In der Bauchhöhle 4 Liter einer dünnflüssigen, trüben, gelbgrauen Flüssigkeit, in der zahlreiche grosse Flocken von gelbweisser Färbung enthalten waren; die Oberfläche des Bauchfells, namentlich des Netzes, stellenweise mit abstreifbaren, weichen, gelben Beschlägen bedeckt. Das Netz von gallertigem Aussehen und trübröthlicher Färbung.

a) Brusthöhle. Nachdem das Brustbein vorschriftsmässig abgetrennt war, sah man die Lungen sehr ausgedehnt bei sonst normaler Lage der Theile. Im Herzbeutel ein Esslöfel voll klarer, schwach röthlicher Flüssigkeit. Das innere Blatt desselben zeigte an einzelnen Stellen kleine dunkelrothe Flecke. Das Herz starr, an der Oberfläche gewölbt. Die rechte Vor- und Herzkammer mit geronnenem Blute stark angefüllt. Im linken Vorhof wenig geronnenes Blut; der linke Ventrikel fast leer. Klappen nicht verändert. Die Muskulatur derb, grauroth, leicht getrübt.

Die Lungen gross und leicht geröthet. Grössere Luftblasen traten reihenweis in den Zwischenräumen der Läppchen auf und bildeten an einzelnen Stellen grosse zusammenhängende Flächen. Das Gewebe der hinteren Lappen fühlte sich weich an und knisterte stark. Die vorderen Lappen enthielten eine schaumige, weissliche Flüssigkeit, die sich leicht ausdrücken liess. Der untere Theil der Luftröhre, sowie ihre grossen Aeste waren mit feinblasigem Schaum gefüllt. In den grossen Gefässen der Brust dunkle, speckhäutige Gerinnsel.

Die Maulhöhle wurde von unten her geöffnet, die Zunge zurückgezogen und in Verbindung mit Schlund- und Kehlkopf herausgeschnitten.

Die Zunge war mit einer schmutzig-bräunlichen Masse überzogen. Die Stimmritze geschlossen. Kehlkopf und oberer Theil der Luftröhre mit dichtschaumiger Flüssigkeit erfüllt. Nach dem Abspülen des Schaumes erschien die Schleimhaut am

Kehldeckel und am Eingange zum Kehlkopf stark geschwollen und geröthet. Sie hatte ein gallertartiges Aussehen und entleerte beim Einschneiden eine gelbliche trübe Flüssigkeit. Auf jeder Seite der sich berührenden inneren Flächen beider Giesskannenknorpel zeigte sich ein Substanzverlust in der Schleimhaut von etwa 1 Cm. Durchmesser, mit unebenen Rändern und schmutzig-bräunlich gefärbtem Grunde, unter welchem beim Einschneiden schwarz-rothe Färbungen in der Submucosa bemerkbar wurden. Die Nachbarschaft der Substanzverluste war grau, trübe und weich. Die hintere Fläche des Kehldeckels mit vielen kleinen grauen Flecken besetzt, deren Anzahl an den Giesskannen-Kehldeckelfalten bedeutend zunahm, und die an den Stimmbändern zusammenflossen, um eine trübe, gelblich-graue Schicht zu bilden. Um die getrübten Theile war die Schleimhaut sehr stark geröthet. Die Schleimhaut der Luftröhre durch oberflächliche feine Gefässnetze leicht geröthet.

b. Bauchhöhle. Die Milz vergrössert und weich. Die Pulpa grauroth und hügelig. Follikel schwer zu erkennen. Der Inhalt des ersten und zweiten Magens breiig, der des dritten trocken. An der Schleimhaut keine Abweichungen. Im vierten Magen wenig breiige Flüssigkeit. Schleimhaut grauroth, auf dem Gipfel der Falten in der Nähe des Pförtners mehrere oberflächliche, ovale Substanzverluste, deren grösster Durchmesser in der Längsrichtung der Falten lag, und deren Grund eine blutige Beschaffenheit hatte. Im Dünndarm reichliche graue Flüssigkeit. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarms und des vorderen Theiles des Leerdarmes zart und blass, im hinteren Theile des Leerdarms und im Hüftdarm etwas dick und schwach geröthet. Im Dickdarm wenig breiige Massen. Schleimhaut des Blind- und Grimmdarms etwas dick und auf den Falten geröthet. Schleimhaut des im Becken gelegenen Mastdarmabschnitts fingerdick, ihre Falten von gallertiger Beschaffenheit und überall stark geröthet. Das um das Beckenstück gelegene Fettgewebe und die Haut um den After hart geschwollen. Beim Einschneiden in das Fettgewebe ergoss sich eine klare, leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit, die an der Luft gerann. Diese Flüssigkeit lag in grossen Spalten, die das Fettgewebe durchzogen, letzteres hatte daher theils ein geschichtetes, theils ein fächeriges Aussehen. Einzelne Spalten hatten einen Durchmesser von 0,5—1 Cm. Weiter nach vorn, also im Fettgewebe an der unteren Fläche der Lendenwirbelsäule, um die lumbalen Lymphdrüsen, die hintere Aorta und die Nieren, wurde dieselbe wässerige Durchtränkung beobachtet. Sie reichte bis an das Bauchfell, welches trübe, mit Blutpunkten durchsetzt und mit zarten gelblichen Flocken oder abstreifbaren weichen Beschlägen bedeckt war. Der Inhalt der in dem Fettgewebe verlaufenden Blutgefässe war flüssig. In der Richtung gegen den After wurde das Fettgewebe härter und brüchig. Es leistete dem Fingerdrucke einen stärkeren Widerstand. Auf dem Durchschnitte zeigte es die erwähnte geschichtete oder fächerige Beschaffenheit, der Inhalt der Spalten aber war nicht flüssig, sondern geronnen. Die ganze Masse war gleichmässig röthlich gefärbt, und die in ihr verlaufenden Blutgefässe enthielten feste, rothe, trockne und mit den Wänden verbundene Gerinnsel. Dieselbe Abweichung zeigte das subkutane Gewebe des Schwanzes von der Ansatzstelle bis gegen die Mitte desselben. Alle Gefässe waren mit den beschriebenen Gerinnseln verstopft und das unterste Ende des Schwanzes faulig und zum Theil von den Weichtheilen entblösst. Im subkutanen Gewebe um den After, auf den Musculi semimembranosi, semitendinosi und graciles fanden sich wieder die mit Flüssigkeit gefüllten, weiten Räume, von denen einzelne bohnengross und darüber waren. Die anstossenden Theile der Muskeln auf dem Durchschnitt auffallend feucht, glänzend und stark geröthet. Die inguinalen, lumbalen und mesenterialen Lymphdrüsen sehr gross, geröthet und auf dem Durchschnitt feucht.

Linke Niere gross, Kapseln leicht abzutrennen, Oberfläche glatt, bräunlichgrau. Auch sah man an der äusseren Fläche viele kleine gelbe Flecke, die von einem dunkelrothen Hofe umgeben waren. Auf dem Durchschnitte stellte jeder Fleck die

Grundfläche eines keilförmigen Herdes dar, dessen Spitze bis an die Markschicht reichte. Im Uebrigen allgemeine schwachgraue Trübung der Rindensubstanz. Rechte Niere etwas dunkler geröthet. Sonst dieselben Verhältnisse.

Leber gross, äusserlich bedeckt mit gelbweissen Gerinnselmassen. Auf dem Durchschnitte braungrau, brüchig, etwas trübe. Grosse Acini. Gallenblase stark gefüllt. Galle grünlich-braun und zähflüssig.

2. Kopfhöhle. Gehirn nicht untersucht.

Hiernach hat der Ochse an einer akuten Bauchfellentzündung gelitten, und ist der Tod desselben in Folge von Kehlkopfdiphtherie und Kehlkopfödem zu Stande gekommen.

Bei dem entzündlichen Prozesse in den oben genannten Binde- bezw. Fettgewebsmassen sind die Lymphgefässe und Lymphdrüsen stark mitbetheiligt. Mithin liegt eine lymphatische Entzündung vor, welche an das Erysipel erinnert. Der ganze Schwanz und die um den After gelegenen Weichtheile sind abgestorben. Die Bauchfellentzündung ist durch Fortleitung des entzündlichen Prozesses vom retroperitonealen Fettgewebe aus bedingt. Das Thier ist aber nicht an der Bauchfellentzündung, sondern an Erstickung in Folge von Diphtherie und Oedem des Kehlkopfes zu Grunde gegangen. Hierfür spricht auch das bei der Sektion vorgefundene Lungenödem und das interlobuläre Emphysem. Ob die Bauchfellentzündung mit der Kehlkopfdiphtherie in Verbindung gestanden hat, lässt sich zwar nicht mit Sicherheit feststellen, allein wenn man beachtet, dass in einem andern ähnlichen Falle, der später beschrieben werden soll, (cf. S. 128), die Diphtherie des Kehlkopfs fehlte, so ist es am wahrscheinlichsten, dass sie eine Komplikation des durch die Impfung hervorgerufenen Leidens darstellte. Auf die Kehlkopfdiphtherie sind vielleicht auch die metastatischen Herde in den Nieren zu beziehen.

No. 10, geimpft mit 0,5 Ccm 10proz. warmer Lymphe. Die Anschwellung an der Impfstelle begann am 7. Tage nach der Impfung und war am 8. Tage faustgross. Dabei war die Körpertemperatur auf 39,2 ° gestiegen. Von da ab trat Ausbreitung des entzündlichen Prozesses in der Richtung gegen die Ansatzstelle des Schwanzes ein und Steigerung der Temperatur bis auf 39,8 °. Darauf folgten allmähliches Abschwellen und Abnahme der Körperwärme.

No. 11, geimpft mit 0,5 Ccm 10proz. warmer Lymphe. Bei diesem Thiere waren schon am 4. Tage nach der Impfung vermehrte Wärme und geringe Anschwellung an der Impfstelle wahrzunehmen. In den nächsten Tagen wurde die Anschwellung faustgross und darüber und stieg die Körperwärme bis auf 38,4°. Eine grössere Ausbreitung des Prozesses wurde nicht beobachtet. Die Spitze des Schwanzes wurde nekrotisch.

No. 12, geimpft mit 0,5 Ccm 10proz. warmer Lymphe. Die Impfstelle schwoll am 7. Tage nach der Impfung an und war am 8. Tage etwa faustgross. Dann breitete sich der Prozess in der Richtung gegen die Schwanzwurzel aus, wobei die Temperatur auf 40,0 ° stieg. Am 11. Tage war der ganze Schwanz angeschwollen; die Anschwellung war ziemlich stark und schmerzhaft. Später trat Rückbildung ein. Die Schwanzspitze wurde nekrotisch. Am 23. Tage bildete sich ein Abscess dicht neben der nekrotischen Spitze.

Die Höhe der Körpertemperatur bei den geimpften Thieren ergiebt sich aus der nachstehenden Tabelle.

	10. November	11. November	12. November	13. November	14. November	15. November	16. November	17. November	18. November	19. November	20. November	21. November	22. November	24. November	27. November	29. November
Ochse No. 1	38,9	38,9	39,0	39,1	39,5	39,2	39,2	39,2	39,3	39,2	38,9	38,8	39,1	39,0	39,2	39,4
" " 2	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,0	39,6	39,6	39,5	39,2	39,5	39,5	39,4	39,4	39,3
" " 3	38,9	39,0	39,0	39,0	39,1	38,9	39,0	40,0	40,3	39,9	39,2	39,5	39,3	39,4	40,3	39,8
" " 4	38,9	39,0	39,0	39,1	39,2	39,0	39,1	40,0	39,6	39,9	39,8	39,5	39,5	39,6	40,4	40,1
" " 5	39,1	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,3	39,2	39,9	39,2	38,9	39,0	39,0	39,0	39,1
" " 6	39,0	39,1	39,1	39,0	39,1	38,9	39,0	39,5	39,0	39,0	39,1	39,2	39,5	39,3	39,2	39,3
" " 7	38,8	38,9	38,9	38,9	39,0	38,9	38,9	38,9	39,0	39,5	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,1
" " 8	39,0	39,0	39,0	39,1	39,0	38,9	39,0	39,3	39,5	39,0	39,3	39,1	39,8	39,2	39,1	39,1
" " 9	38,8	38,9	38,9	38,9	39,0	39,0	39,0	39,0	39,0	39,8	39,5	39,4	40,7	40,1	41,2	41,1
" " 10	39,0	39,0	39,0	39,0	39,1	39,0	39,1	39,2	39,5	39,5	39,5	39,5	39,8	39,6	39,8	39,7
" " 11	38,9	38,9	39,0	39,1	39,4	39,1	38,8	38,9	38,9	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,0
" " 12	39,0	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,2	39,2	39,5	40,0	40,0	39,7	39,5	40,0	39,7	39,8

	1. December	3. December	5. December	8. December	10. December	12. December	14. December	19. December	21. December	24. December
Ochse No. 1	39,2	39,2	39,2	39,3	39,1	39,2	39,0	39,1	39,0	38,9
" " 2	39,4	39,3	39,3	39,3	39,2	39,2	39,2	39,3	39,0	39,0
" " 3	39,5	39,5	39,3	39,2	39,1	39,1	39,1	39,2	39,1	39,0
" " 4	39,9	39,5	39,3	39,3	39,0	39,1	39,5	39,7	39,5	39,3
" " 5	39,0	39,0	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,0	39,1	39,1
" " 6	39,2	39,2	39,1	39,1	39,1	39,1	39,0	39,1	39,1	39,0
" " 7	39,1	39,0	39,0	39,1	39,0	39,0	39,0	39,2	39,3	39,6
" " 8	39,1	39,0	39,1	39,0	39,1	39,1	39,0	39,0	39,0	39,1
" " 9	41,4	41,5	41,6	41,5	41,5	41,6	—	—	—	—
" " 10	39,6	39,5	39,6	39,4	39,6	39,6	39,2	39,3	39,3	39,3
" " 11	39,1	39,1	39,1	39,0	39,0	39,1	39,1	39,1	39,0	39,0
" " 12	39,7	39,7	39,6	39,5	39,5	39,6	39,5	39,5	39,5	39,4

Aus den vorstehenden Versuchen lassen sich folgende Schlussfolgerungen ableiten:

Der nach der Impfung mit reiner Lymphe und unter antiseptischer Behandlung der Impfwunden entstehende Prozess ist den erysipelatösen sehr ähnlich. Er breitet sich in der Richtung des Lymphstromes aus und ist mit Anschwellung der nachbarlichen Lymphdrüsen und Fieber verbunden, er stimmt also in den äusseren Merkmalen mit dem überein, welcher bei der Lungenseuche in den Lungen nachzuweisen ist. Bei 12 geimpften Thieren begann der Prozess 3 mal am 4. Tage und bei allen übrigen am 7. und 8. Tage. Auf die Dauer der Inkubationsperiode hatte die Menge des Impfstoffes keinen Einfluss, denn bei dem Ochsen No. 2, der mit 0,5 Ccm unverdünnter Lymphe geimpft war, begann der Prozess am 7. Tage und bei dem Ochsen No. 11, dem 0,5 Ccm 10proc. Lymphe eingespritzt waren, trat die Wirkung schon am 4. Tage ein.

In der Regel breitet sich der Prozess bis in die Nähe der Schwanzwurzel aus, um hier sein Ende zu erreichen. Nur zuweilen überschreitet er diese Grenze nnd setzt sich bis in das lockere Bindegewebe fort, welches um die Organe des Beckens, zwischen den Muskeln und unter der Haut des Hintertheils seine Lage hat. Darin aber liegt die Gefahr des Prozesses. Denn er kann sich von hier aus, wie der Sektionsbefund bei dem Ochsen No. 9 lehrt, bis auf das Bauchfell fortsetzen und den Tod der geimpften Thiere durch Bauchfellentzündung herbeiführen. Diese Bauchfellentzündung ist eine sekundäre, welche durch Fortleitung des entzündlichen Prozesses verursacht ist, sie erinnert an die Brustfellentzündung, welche im Laufe der Lungenseuche durch Uebergreifen des entzündlichen Prozesses von den erkrankten Lungentheilen aus zu Stande kommt.

Für die Ausbreitung des Prozesses ist die Menge des verimpften Materials ohne Bedeutung. Denn bei den 12 Versuchsthieren kroch das Impferysipel 2 mal bis auf den Rücken und zwar bei den Ochsen Nr. 4 und 9, von denen der erstere mit 0,5 Ccm 50proc. und der letztere mit 0,5 Ccm. 20proc. Lymphe geimpft war, während der entzündliche Prozess bei den Ochsen No. 1, 2 und 3, die mit unverdünnter Lymphe geimpft waren, nur 2 mal bis an die Schwanzwurzel reichte, letztere aber niemals überschritt.

Hiermit in Uebereinstimmung stehen die Beobachtungen, welche man über das Fortschreiten des entzündlichen Prozesses in den Lungen bei der Lungenseuche gemacht hat. Dieser Prozess hat seinen Sitz im interstitiellen Gewebe der Lungen, welches zuerst mit klarer, wässeriger Flüssigkeit getränkt und später mit Fibrin erfüllt ist. Dabei ist das alveoläre Gewebe miterkrankt und zeigt Veränderungen, welche der fibrinösen Pneumonie (Stad.catarrhale, Stad.

hämorrhagicum und Stad. hepatisationis) zugehören. Oft erreichen nur einzelne Theile des in den erkrankten Läppchen gelegenen Gewebes das Stad. hepatisationis, während andere das Stad. catarrhale noch erkennen lassen. Nun beginnt der Prozess bei der Lungenseuche an bestimmten Stellen der Lungen und breitet sich allmählich in die Nachbarschaft aus. In vielen Fällen erreicht er das Brustfell und führt den Tod der Thiere durch Brustfellentzündung herbei, in anderen dagegen erlangt er diese Ausbreitung nicht, sondern findet frühzeitig seinen Abschluss. Mithin müssen die erkrankten Organe, die Lungen, das subkutane Gewebe des Schwanzes etc., den Ansteckungsstoff zerstören oder unwirksam machen können. Diese Eigenschaft der Organe dürfte bei einigen Thieren besser ausgebildet sein als bei anderen, dadurch würde sich die Immunität der ersteren erklären lassen. Auch würde mit der Annahme einer grösseren oder geringeren Giftigkeit des Ansteckungsstoffes der verschiedene Verlauf der Lungenseuche erklärt werden können. Denn bei der grösseren Virulenz würde die in Rede stehende Eigenschaft der Organe zur Vernichtung des Ansteckungsstoffes nicht ausreichen, während sie bei der geringeren Virulenz hierzu genügen würde.

Ob es gelingen wird, die Giftigkeit des Ansteckungsstoffes auf künstlichem Wege so zu verändern, dass er mit den in den Körperorganen der geimpften Thiere vorhandenen Mitteln weniger wirksam gemacht und dadurch auch vielleicht der fortschreitende Gang des Prozesses abgekürzt werden kann, und wie sich endlich die mit abgeschwächtem Material geimpften Thiere der natürlichen Infektion gegenüber verhalten werden, ist erst durch weitere Versuche festzustellen.

In jedem Falle spricht das Fortschreiten des durch die Impfung verursachten Prozesses dafür, dass eine Substanz übertragen ist, welche sich vermehren kann, und da dieses Fortschreiten bei vollkommen geschlossenen Impfwunden stattfindet, so muss es auf die Einwirkung des specifischen Ansteckungsstoffes der Lungenseuche zurückgeführt werden. Hierfür spricht auch der Umstand, dass die im subkutanen Gewebe des Schwanzes nach der Impfung entstehenden Veränderungen mit denen im interstitiellen Gewebe der Lungenseuche scheinbar übereinstimmen.

Es ist schon oben hervorgehoben worden, dass der Ansteckungsstoff der Lungenseuche auf das Unterhautgewebe stärker einwirkt als auf das interstitielle Gewebe der Lungen, wofür namentlich die schnelle Ausbreitung des Prozesses spricht. Diesmal konnte man auch beobachten, dass der Prozess in der Unterhaut des Schwanzes nicht immer zur fibrinösen Exsudation führt, also das Stadium akmes

nicht immer erreicht, sondern dass er mit der wässerigen Tränkung des Gewebes abschliessen kann.

Am 10. November wurden in Hohendorf, einem Vorwerke von Neugattersleben, 47 Ochsen und 7 Kühe mit unverdünnter warmer Lymphe geimpft. Die ersteren waren bereits Anfangs September mit kalter Lymphe geimpft worden.

Bei einem Ochsen entwickelte sich nach der Impfung mit 0,3 Ccm unverdünnter warmer Lymphe ein Impferysipel, welches sich allmählich bis auf den Rücken ausbreitete. Am 22. November war das um die Schwanzwurzel und auf den Gesässmuskeln gelegene Unterhautgewebe stark angeschwollen. Am 27. November hatte sich die Anschwellung noch mehr ausgebreitet und am 29. desselben Monats wurden an dem Thiere 41,8⁰ Körpertemperatur, Athemnoth, Eingenommenheit des Kopfes, schwache Herzthätigkeit und Mangel an Fresslust wahrgenommen. Der Ochse starb am folgenden Tage. Aus dem Obduktionsprotokolle sei Folgendes mitgetheilt:

Beide Lungen waren Sitz des spezifischen Prozesses der Lungenseuche. In der linken Lunge wurden drei Herde ermittelt, von denen der grössere im vorderen und zwei kleinere im hinteren Lappen ihren Sitz hatten. Der grössere Herd hatte den Umfang einer Doppelfaust, die kleineren waren hühnereigross. Im vorderen Lappen der rechten Lunge lag ein kindskopfgrosser Herd, der bis an das Brustfell reichte und eine umfangreiche akute fibrinöse Brustfellentzündung (Pleuritis sicca) verursacht hatte. In den nicht erkrankten Theilen beider Lungen fand sich ein umfangreiches extralobuläres Emphysem, welches sich bis auf das Mittelfell, die weichen Bindegewebsmassen um die Luftröhre und durch das Schlundloch des Zwerchfells bis in das retroperitoneale Gewebe ausgebreitet hatte. Das subkutane Gewebe am Schwanze, auf den Gesässmuskeln und an der inneren Fläche der Oberschenkel, ferner das Gewebe zwischen den Muskeln der letzteren und im Becken sah blass, aufgequollen und gallertig aus und entleerte beim Einschneiden eine gelbliche klare Flüssigkeit. An der Impfstelle war das subkutane Gewebe in der Richtung des Stichkanals weiss und derb, aber keine Spur von Eiterung oder Gangrän in ihm nachzuweisen.

Hieraus ergiebt sich, dass der in Rede stehende Ochse an der Lungenseuche gelitten hatte und daran gestorben war, dass Schwanz und Hintertheil desselben Sitz eines entzündlichen Oedems waren, welches in die Reihe der erysipelatösen Processe gerechnet werden muss, und dass sich dieses Oedem in Folge der Impfung entwickelt hatte. Im Uebrigen sahen die bezeichneten Gewebsmassen genau so aus, wie das interstitielle Gewebe der Lungen im Beginne des Lungenseuchenprozesses.

Es lässt sich zwar nicht bestimmt entscheiden, ob nicht vielleicht in dem vorliegenden Falle die Bildung von Fibrin in der Flüssigkeit der genannten Gewebsmassen stattgefunden hätte, wenn das Thier längere Zeit am Leben geblieben wäre. Allein es lässt sich vermuthen, dass in allen Fällen, in denen volle Restitution an den geschwollenen Theilen zu Stande kommt, der entzündliche Prozess mit

diesem Stadium abschliesst, und dass sich in allen anderen Fällen, in denen der ganze Schwanz oder Theile desselben nekrotisch werden, Thrombose in den Lymph- und Blutgefässen des subkutanen Gewebes ausbildet. Hierfür sprechen die Ergebnisse der Untersuchungen an den abgestorbenen Theilen der Schwänze, die bei 3 Thieren vorgenommen wurden und umfangreiche Thrombose der Blut- und Lymphgefässe ergeben haben, und der Umstand, dass die Rückbildung an den geschwollenen Theilen schon in sehr kurzer Zeit stattfindet. Letzteres würde nicht der Fall sein, wenn die Lymph- und Blutgefässe mit Fibrin verstopft wären. Auch dürften die Thrombosen ihrerseits durch das Uebergreifen des entzündlichen Prozesses auf die Wände der Blut- und Lymphgefässe zu Stande gekommen sein. Es würde sich hierdurch auch erklären lassen, dass die Nekrose der Schwanzenden nicht in den ersten Tagen nach der Impfung, sondern viel später, nach 2 bis 3 Wochen, eintritt, und dass es eine Periode nach der Impfung giebt, in der selbst die besten Beobachter nicht bestimmt entscheiden können, ob Nekrose bereits vorliegt oder nicht. Denn zu diesem Ausgange gehört eine gewisse Ausbreitung des Prozesses, wobei namentlich zu beachten ist, dass fünf Arterien das Ernährungsmaterial dem Schwanze zuführen und dass zur Nekrose desselben eine thrombotische Verstopfung mindestens mehrerer Gefässe erforderlich sein dürfte.

Zweifelhaft bleibt nur, weshalb bei der Lungenseuche die Bildung des Fibrins in den erkrankten Lungentheilen und die Thrombose der Blut- und Lymphbahnen, also auch die Nekrose, soweit unsere Erfahrungen reichen, stets stattfindet, während sie nach der Impfung in den bindegewebigen Massen der Unterhaut etc. zuweilen ausbleibt. Dieser Unterschied dürfte vielleicht durch die histologischen Eigenthümlichkeiten der Gewebe erklärt werden.

Von den 12 Versuchsthieren ist bei 6 Nekrose eingetreten: bei 4 ist nur die Spitze des Schwanzes und bei 2 ein etwas grösserer Theil desselben nekrotisch geworden.

Das abgestorbene Stück des Schwanzes wird später durch eiterige Demarkation abgelöst und oft lässt sich die Ausdehnung der Nekrose erst durch den Sitz des demarkirenden Prozesses erkennen, der zur Bildung von Abscessen und zur Perforation der äusseren Haut führt. Die Grösse des Thrombus in den Blut- und Lymphgefässen und die Anzahl der verstopften Gefässe entscheiden über den Umfang der Nekrose. Manchmal werden nur die um die Impfstelle gelegenen Theile der Haut und Unterhaut, andere Male das unterste Ende des Schwanzes, noch andere Male der zwischen der Impfstelle und der Spitze gelegene Theil desselben und zuweilen der ganze Schwanz und seine Nachbarschaft nekrotisch.

Der bei dem Ochsen No. 1 ermittelte Abscess in der Nähe der Impfstelle ist nicht durch Einspritzung verunreinigter Lymphe oder durch Verunreinigung der Impfwunde, sondern durch traumatische Einwirkungen zu Stande gekommen. Denn er bildete sich erst am 20. Tage nach der Impfung und wahrscheinlich dadurch aus, dass sich der Ochse die Impfstelle an der Wand des Stalles gerieben hatte, neben der er aufgestellt war.

Mithin lehren die ausgeführten Impfversuche, dass die Impfungen mit warmer Lymphe selbst bei Beachtung der peinlichsten Reinlichkeit und Anwendung des besten Impfmaterials mit Gefahren verbunden sind. Wenn man auch absieht von dem Verluste einiger Schwanzspitzen, so liegt doch die Möglichkeit vor, dass der nach der Impfung entstehende erysipelatöse Prozess sich mehr und mehr ausbreitet und eine akute Bauchfellentzündung mit tödtlichem Ausgange hervorruft. Auch wird diese Gefahr durch die angegebenen Verdünnungen der Impfflüssigkeit nicht verringert.

Trifft nun die Voraussetzung zu, dass eine Immunität gegen Lungenseuche durch die Verimpfung pathologischer Produkte dieser Krankheit zu erzielen ist: so dürften die in Löbnitz geimpften Ochsen, bei denen auffallende örtliche und allgemeine Erscheinungen nach der Impfung beobachtet wurden, am meisten geschützt sein. Denn schon Eingangs ist hervorgehoben worden, dass ein Schutz bei geimpften Thieren voraussichtlich nur dann zu erwarten steht, wenn der durch die Impfung entstandene örtliche und allgemeine Process eine gewisse Höhe erreicht hat. Ob diese Ansicht berechtigt ist oder nicht, dürfte sich aus dem weiteren Verhalten der geimpften Thiere ergeben, welche mit lungenseuchekranken längere Zeit hindurch zusammengestanden hatten, also der natürlichen Ansteckung ausgesetzt waren.

Am 1. December 1888 wurden die in Löbnitz mit warmer Lymphe geimpften 12 Ochsen nach Neugattersleben geführt und zwischen Thiere gestellt, die im akuten Stadium der Lungenseuche erkrankt waren. Einer von den geimpften Ochsen (No. 9) starb am 14. December, also am 35. Tage nach der Impfung. Er hatte an einer in Folge der Impfung entstandenen Bauchfellentzündung gelitten. Die bei der Obduktion ermittelten Abweichungen sind schon oben genau beschrieben worden. Inzwischen hatte der Herr Minister Dr. Freiherr von Lucius die Tödtung aller Thiere in Neugattersleben angeordnet.

Es wurden deshalb die 11 Ochsen am 30. Januar nach Schwaneberg gebracht und hier wiederum zwischen lungenseuchekranke Thiere gestellt. Ferner wurden sie einem Impfverfahren unterworfen, auf welches bereits früher aufmerksam gemacht worden ist.

Um den Grad der nach der ersten Impfung etwa zu Stande gekommenen Immunität zu prüfen, sollten 3 geeimpfte Thiere nochmals am Schwanze und 3 andere am Triele geimpft werden. Denn erfahrungsgemäss sind die Impfungen am Triele sehr gefährlich, weil die Unterhaut an dieser Stelle ungewöhnlich locker, also reich an Lymphspalten und demnach auch für die Ausbreitung des nach der Impfung entstehenden örtlichen Processes im hohen Grade geeignet ist. Andererseits sollte durch diese Versuche die Richtigkeit der Frage geprüft werden, ob durch eine zweite Impfung am Schwanze bei bereits vorgeimpften Thieren eine nochmalige Anschwellung desselben herbeigeführt wird oder nicht.

Diese Impfungen fanden am 12. März 1889 statt und zwar wurden die Ochsen 5, 7 und 10 am Schwanze, die Ochsen, 2, 6 und 11 dagegen am Triele geimpft. Die Impfstellen wurden abrasirt und mit Seifenwasser und Sublimatlösung (1 : 1000) sorgfältig abgewaschen. Zur Impfung wurden sterilisirte Instrumente benutzt. Die Schwänze wurden an der hinteren Seite, die Triele am oberen Ende geimpft. Die Kanüle der Impfspritze wurde bis in die Unterhaut geführt und je 0,5 Ccm. frischer warmer Lymphe bei jedem Ochsen eingespritzt.

Die Impfstiche am Schwanze wurden mit Sublimatwatte und Jodoform-Kollodium geschlossen und über die Watte ein Heftpflasterstreifen gewickelt. Die Impfstellen am Triele wurden mit Sublimatwatte und Jodoform-Kollodium bedeckt. Im Uebrigen wollen wir noch bemerken, dass wir die Impfung am oberen Ende des Triels ausgeführt haben, um eine Verletzung der Impfstellen beim Liegen der Thiere zu verhindern. Die um die Impfstiche der Schwänze gelegten Heftpflasterstreifen wurden am nächsten Tage abgenommen.

Bei den am Schwanze geimpften Ochsen waren am 13. und 14. März keine Veränderungen nachzuweisen. Am 15. März war die Haut an den Impfstellen etwas geröthet und wärmer. Bei den Ochsen 5 und 10 waren diese Erscheinungen bis zum 18. März verschwunden. Dagegen bildetete sich bei dem Ochsen No. 7 oberhalb der Impfstelle eine bohnengrosse Blase, die mit gelblicher Flüssigkeit gefüllt war. Diese Blase platzte und hinterliess ein flaches Geschwür, welches am 19. März mit einem Schorfe bedeckt war und in den nächsten Tagen heilte.

Mithin ist die nach der zweiten Impfung der Schwänze aufgetretene Reaktion eine sehr geringe gewesen.

Bei den am Triele geimpften Ochsen wurden folgende Abweichungen ermittelt:

Bei dem Ochsen No. 2 hatte sich am 14. März eine hühnereigrosse teigige Anschwellung an der Impfstelle gebildet, die sich in den nächsten Tagen bis zum unteren Ende des Halses ausbreitete, auch heiss und schmerzhaft war. Am 17. März reichte die Anschwellung bis zum Brustbein. Darauf nahm die letztere an Umfang ab, war am 20. März nur noch gänseeigross und verschwand später gänzlich.

Bei dem Ochsen No. 6 zeigte sich am 15. März eine hühnereigrosse, harte, schmerzhafte Anschwellung an der Impfstelle, die am 20. März nur noch taubeneigross war und schliesslich völlig wich.

Der Ochse No. 11 liess am 14. März eine gänseeigrosse schmerzhafte Anschwellung an der Impfstelle nachweisen, die sich später nach dem unteren Theile des Halses ausbreitete. Darauf trat Rückbildung ein und am 20. März war die Anschwellung nur noch wallnussgross.

Störungen in dem Allgemeinbefinden wurden an den geimpften Thieren nicht wahrgenommen. Die vom Kreisthierarzte Sickert in Egeln ausgeführten Temperaturmessungen haben das Nachstehende ergeben:

Ochse No.	13. März	14. März	15. März	16. März	17. März	18. März	19. März	20. März	21. März	23. März	25. März	27. März	29. März	31. März	2. April	4. April	6. April	8. April
1	38,8	38,7	38,9	38,5	38,8	38,8	39,0	38,8	39,0	39,0	38,9	38,6	38,5	38,7	38,7	38,7	38,5	38,2
7	39,0	39,0	39,3	39,1	39,0	39,0	39,3	38,9	38,9	38,8	39,0	38,5	38,7	38,8	38,7	38,8	38,5	38,4
10	38,7	38,8	38,6	39,0	38,6	38,8	38,9	38,8	39,0	39,0	38,8	38,7	38,6	38,5	38,6	38,5	38,7	38,6
2	38,7	38,6	39,1	38,5	38,7	38,7	38,6	39,4	38,8	38,8	38,6	38,8	38,7	38,5	38,6	38,7	38,5	38,5
6	38,6	38,1	39,1	39,3	39,0	39,4	39,0	38,8	39,2	38,9	38,8	38,9	38,6	38,7	38,9	38,6	38,8	38,5
11	38,8	38,8	38,9	38,8	38,9	39,0	39,2	39,7	39,0	38,9	39,1	38,6	38,8	38,8	38,7	38,5	38,6	38,6

Da sich die Trielimpfungen bei den vorgeimpften Thieren als ungefährlich erwiesen hatten, so wurde beschlossen, nunmehr sämmtliche 11 Ochsen, von denen 6 bereits zweimal vorgeimpft waren, nochmals am Triele mit warmer Lymphe zu impfen. Um aber ein sicheres Urtheil über die Bedeutung der Impfung für den Schutz der Thiere aussprechen zu können, war es erforderlich, gleichzeitig zwei nicht vorgeimpfte Ochsen von gleichem Alter und gleicher Rasse, wie die übrigen, an derselben Stelle und mit derselben Menge Lymphe zu impfen. Auch zu diesen Versuchen gab der Herr Minister am 27. März 1889 die Genehmigung. Nunmehr wurden am 12. April die 11 Versuchsochsen und die neuangekauften beiden Kontrolochsen in Schwaneberg mit frischer warmer Lymphe aus den Lungen eines lungenseuchekranken Thieres am Triele geimpft. Die Impfungen fanden unter peinlicher Beachtung der bekannten Vorsichtsmassregeln (Desinfektion des Impfortes, Sterilisirung der Instrumente, Schutz der Impfstelle etc.) statt. Die Menge der verimpften Flüssigkeit betrug 0,5 Ccm.

An den geimpften Thieren wurden folgende Wahrnehmungen gemacht:

Ochse No. 1, einmal am Schwanze vorgeimpft, liess am 14. April keine Veränderungen erkennen. Am 16. April wurde eine etwa handgrosse Anschwellung unterhalb der Impfstelle am Triele ermittelt, die bis zum 18. April verschwunden war.

Ochse No. 2, einmal am Schwanze und einmal am Triele vorgeimpft, zeigte am 16. April einen taubeneigrossen, etwas schmerzhaften Knoten an der Impfstelle. Am 18. April war eine Anschwellung nicht mehr nachzuweisen.

Ochse No. 3, einmal am Schwanze vorgeimpft, hatte am 16. April unterhalb

der Impfstelle einen haselnussgrossen warmen Knoten, der bis zum 23. April verschwand.

Ochse No. 4, einmal am Schwanze vorgeimpft, liess am 18. April einen haselnussgrossen Knoten an der Impfstelle erkennen, der am 20. April nicht mehr nachzuweisen war.

Ochse No. 5, zweimal am Schwanze vorgeimpft, liess überhaupt keine Veränderungen an der Impfstelle nachweisen.

Ochse No. 6, einmal am Schwanze und einmal am Triele vorgeimpft, war am 16. April mit einem taubeneigrossen schmerzhaften Knoten an der Impfstelle behaftet, der bis zum 23. April verschwand.

Ochse No. 7, zweimal am Schwanze vorgeimpft, zeigte keine Abweichungen an der Impfstelle.

Ochse No. 8, einmal am Schwanze vorgeimpft, bekam eine Anschwellung, die am 16. April gänseeigross, am 20. April nur noch hühnereigross war und sich später allmählich zurückbildete.

Ochse No. 10, zweimal am Schwanze vorgeimpft, hatte am 16. April eine taubeneigrosse schmerzhafte Anschwellung an der Impfstelle, die sich bis zum 18. April bis auf Taubeneigrösse zurückgebildet hatte und am 23. April gänzlich verschwunden war.

Ochse No. 11, einmal am Schwanze und einmal am Triele vorgeimpft, liess keine Anschwellung nachweisen.

Ochse No. 12, einmal am Schwanze geimpft, zeigte am 16. April eine taubeneigrosse schmerzlose Anschwellung, die bis zum 23. April völlig gewichen war.

Mithin sind bei 3 Ochsen (No. 5, 7 und 11) nach der Impfung am Triele keine und bei den übrigen nur geringe örtliche Erscheinungen eingetreten. Auch haben die durch Kreisthierarzt Sickert ausgeführten Temperaturmessungen nichts Abnormes ergeben, wie sich aus der nachstehenden Tabelle ersehen lässt.

Ochse	14. April	16. April	18. April	20. April	23. April	25. April	27. April	29. April
No. 1	38,4	38,7	38,6	39,0	38,9	38,8	38,5	38,4
„ 2	38,4	38,3	38,6	38,9	38,7	38,6	38,6	38,4
„ 3	38,9	38,4	38,5	38,7	38,7	38,4	38,7	38,4
„ 4	38,8	38,5	38,5	39,3	39,2	39,6	38,5	38,6
„ 5	38,8	38,6	38,8	38,5	39,1	38,9	38,6	38,6
„ 6	38,8	38,6	38,8	38,9	38,8	38,9	38,7	38,7
„ 7	38,8	38,4	38,3	38,3	38,8	38,7	38,6	38,6
„ 8	38,6	38,6	38,6	38,8	38,7	38,7	38,6	38,4
„ 10	38,6	38,6	38,7	38,8	38,1	38,6	38,5	38,5
„ 11	38,7	38,6	38,7	38,8	38,7	38,5	38,7	38,6
„ 12	38,7	38,4	38,9	38,8	38,7	39,0	38,7	38,7

Dagegen führten die an den beiden Kontrolochsen stattgehabten Impfungen zu einem ganz anderen Ergebnisse:

(Kontrol-)Ochse No. 13. Die Anschwellung war in den ersten Tagen nach der Impfung nur unbedeutend und wurde erst am 24. April auffallender. Am 27. April

war die Schwellung faustgross, warm und schmerzhaft und am 29. April hatte sie eine Länge von 22 Cm und eine Breite von 10 Cm erreicht. Am 1. Mai reichte die Anschwellung bis zum Brustbein und am 6. Mai über die ganze untere Fläche der Brust bis zum Schaufelknorpel. Dabei zeigte der Ochse gleichzeitig geringere Fresslust. Das Athmen war tief und ruhig. Die Zahl der Pulse betrug 70 pr. M., der Puls war mässig voll. Am 20. Mai stieg die Anzahl der Pulse auf 74 pr. M. und nahm die Anschwellung die unteren Abschnitte des Kopfes, den ganzen Hals und die untere Fläche der Brust ein, auch stand das Thier mit gespreitzten Vorderbeinen. Von da ab trat Besserung unter allmählicher Abnahme der Anschwellung ein. Bemerkenswerth ist noch, dass die Temperatur niemals über 39° stieg.

(Kontrol-)Ochse No. 14. Am 18. April war um die Impfstelle eine faustgrosse warme und schmerzhafte Anschwellung entstanden, die am 20. April kindskopfgross war und am 25. April sich über die ganze vordere Fläche des Halses ausgedehnt hatte. Am 27. April reichte die Anschwellung unten bis zur Mitte der Brust und oben bis zum Kehlkopfe und am 1. Mai waren fast der ganze Kopf, die vordere und die Seitenflächen des Halses und die ganze untere Fläche der Brust angeschwollen. Die geschwollenen Theile waren warm und äusserst schmerzhaft und die Bewegung der vorderen Gliedmassen sehr behindert. Die Fresslust war gering und der Blick theilnahmlos. Am 3. Mai betrug die Anzahl der Pulse 84 pr. Minute und am 6. Mai 108. Am zuletzt genannten Tage waren die oberen Theile der vorderen Gliedmassen angeschwollen und die Athembewegungen beschleunigt und angestrengt. Am 10. Mai liessen sich 118 Pulse nachweisen. Die Körpertemperatur wird in der nachstehenden Tabelle mitgetheilt:

14. April: 38,4.	23. April: 38,8.	1. Mai: 41,0.
16. April: 38,8.	25. April: 39,4.	3. Mai: 41,1.
18. April: 38,7.	27. April: 39,9.	6. Mai: 41,2.
20. April: 38,6.	29. April: 41,1.	10. Mai: 41,0.

Am 17. Mai starb der Ochse. Die Obduktion wurde am 18. Mai in Schwaneberg ausgeführt und hat das Nachstehende ergeben:

A. Aeussere Besichtigung.

Der Bauch stark aufgetrieben. In dem geöffneten After waren einige dunkelroth gefärbte Schleimhautfalten sichtbar. In den Nasenöffnungen viel blutiger Schaum. Kopf, Hals, die unteren Abschnitte der Brust und die vorderen Gliedmassen bis zu den Vorderfusswurzelgelenken sehr stark und gleichmässig angeschwollen. Der Impfstich verheilt. Die angeschwollenen Theile bildeten beim Fingerdrucke Gruben. Der Triel sah äusserlich etwas blutrünstig aus; an diesen Stellen war die Haut oberflächlich getrocknet und stark geröthet.

B. Innere Besichtigung.

1. Brust- und Bauchhöhle. Es wurde ein zusammenhängender Schnitt vom Kinn bis zur Schambeinfuge geführt und durch denselben zunächst die Bauchhöhle eröffnet. Fettpolster stark. Muskulatur grauroth, trübe, trocken und weich. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt. Lage der Theile normal. Grimm- und Blinddarm, sowie der Wanst durch Gas stark ausgedehnt und an zahlreichen Stellen mit oberflächlichen rothen Gefässnetzen besetzt. Die Venen des fettreichen Netzes stark gefüllt.

a) Brusthöhle.

Nachdem das Brustbein entfernt war, zeigte sich die Oberfläche des Brustfells fast überall mit abstreifbaren, zarten, schmutzig-gelben Beschlägen bedeckt. In beiden Brustfellsäcken eine geringe Menge wenig getrübter gelbrother Flüssigkeit. Die mediastinalen Lymphdrüsen sehr gross, weich; auf dem Durchschnitte grauroth. Dieselben Abweichungen wurden an den bronchialen und axillaren Lymphdrüsen

ermittelt. Beide Lungen vollständig frei. Im Herzbeutel etwa $^1/_2$ Liter trüber, röthlichgelber Flüssigkeit. Die rechte Vor- und Herzkammer waren abgeplattet, in beiden flüssiges Blut, dem eine ganz geringe Menge weichen, speckhäutigen Gerinnsels beigemengt war. Auch die linke Vorkammer enthielt nur dickflüssiges Blut in geringer Menge. Die linke Herzkammer fast leer. Die Klappen beiderseits zart und durch Blut roth gefärbt. Die Kranzvenen gefüllt. Der Herzbeutel sehr fettreich. Das Muskelfleisch grauroth, trübe und weich.

Die linke Lunge gross, blauroth gefärbt und wässerig getränkt. In den Zwischenräumen der Läppchen grössere Luftblasen, reihenweis angeordnet. Diese Erscheinung trat besonders am unteren Rande und am vorderen Lappen auf. Viele kleine Blutergüsse fanden sich zerstreut an beiden Lappen vor. Der linke Bronchus mit dichtem, blutigem Schaum erfüllt. An der rechten Lunge lagen ähnliche Verhältnisse vor, namentlich reichte die wässerige Tränkung durch alle Theile derselben.

Die Maulhöhle wurde von unten her geöffnet und die Halsorgane im Zusammenhange herausgeschnitten.

Die Zunge mit einer blutig-schleimigen Flüssigkeit bedeckt. Der Kehlkopf und der obere Theil der Luftröhre mit grossblasigem Schaum gefüllt. Nach dem Abspülen desselben erschien die Schleimhaut des Kehlkopfes dunkelrolh. Die Stimmritze geschlossen. Die Giesskannen-Kehldeckelbänder dunkelroth, aufgequollen und von gallertigem Aussehen. Beim Einschneiden entleerte sich eine gelbliche Flüssigkeit. Diese Verdickung durch wässerige Infiltration zeigte sich auch an der Schleimhaut des Kehldeckels und des Rachens.

Die um die Halsorgane gelegenen Weichtheile, namentlich die Unterhaut an dem Kopfe, Halse und den vorderen Extremitäten von grossen Spalten durchzogen, die mit klarer, gelblicher Flüssigkeit gefüllt waren. Die in der Nähe der Impfstelle gelegenen Abschnitte härter und brüchig, auf dem Durchschnitte geschichtet und gleichmässig röthlich gefärbt. Diese Veränderungen wurden besonders an dem im Triele gelegenen subcutanen Gewebe ermittelt, welches 30 Cm dick war. Alle Gefässe mit trockenen, rothen Gerinnseln verstopft. Die Unterhaut an den oberen Abschnitten der vorderen Extremitäten von weiten Räumen durchsetzt, die mit Flüssigkeit gefüllt waren.

b) Bauchhöhle. Milz gross und weich. Pulpa braunroth, sehr weich. Follikel kaum zu erkennen. Der erste und zweite Magen enthielt breiige, der dritte trockene Massen. Die Schleimhaut durch oberflächliche feine Gefässnetze leicht geröthet. Im vierten Magen reichliche Mengen grünlicher Flüssigkeit. Die Schleimhaut röthlichgrau, sonst unversehrt, nur die grösseren venösen Gefässe gefüllt. Im oberen Theile des Dünndarms schwach gallig gefärbte Flüssigkeit. Letztere wurde im unteren Theile mehr grau und spärlicher. Im Dickdarm dickbreiiger grünlicher Inhalt. Die Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms etwas dick, auch starke Röthung der Querfalten.

Die Kapsel der linken Niere trennte sich leicht, Oberfläche glatt, bräunlichgrauroth. Die oberflächlichen Venen gefüllt. Auf dem Durchschnitte starke graue Trübung der Rindensubstanz. Die Knäuel schwach geröthet. Die rechte Niere an der Oberfläche etwas dunkler geröthet. Im Uebrigen dieselben Verhältnisse.

Die Leber äusserlich grauroth, glatt und prall. Auf dem Durchschnitte nur die grösseren Gefässe mit Blut gefüllt. Das Gewebe gleichmässig graubraun, brüchig und sehr trübe. Acini gross, aussen grau, innen grauroth. Galle grünlich braun.

2. Kopfhöhle. Eine Eröffnung der Kopfhöhle hat nicht stattgefunden.

Folglich haben die Impfungen bei den Kontrolochsen Resultate ergeben, die zu erwarten waren. Beide Thiere waren hoch-

gradig erkrankt und eines von ihnen ist in Folge der Impfung zu Grunde gegangen.

Um so auffallender ist es, dass die vorgeimpften Thiere nur geringe oder gar keine Erscheinungen nach der Impfung am Triele gezeigt haben. Diese Widerstandsfähigkeit lässt sich nur durch die nach der ersten (Schwanz-)Impfung zu Stande gekommene Immunität erklären. Die Ochsen waren, obwohl sie wiederholt mit lungenseuchekranken in Berührung gewesen, nicht angesteckt worden und hatten sich auch bei der direkten Prüfung, d. h. nach der Impfung an einer anerkannt gefährlichen Stelle, immun erwiesen.

Wenn auch aus allen bisherigen Beobachtungen die Schlussfolgerung abzuleiten war, dass die Impfung mit warmer Lymphe einen Schutz gegen die natürliche Ansteckung hergestellt hatte: so war dennoch der Einwand nicht widerlegt, dass bei der bisherigen Anordnung der Versuche dem Zufalle noch ein gewisser Spielraum gelassen und dass die geimpften Thiere nur mit leicht erkrankten in Berührung gewesen wären, also nur wenig oder keinen Ansteckungsstoff eingeathmet hätten, während die nicht geimpften mit schwer erkrankten zusammengestanden und demnach auch eine grössere Menge des Ansteckungsstoffes aufgenommen hätten. Es wurde deshalb beschlossen, den warmen Parenchymsaft der erkrankten Lungen mit steriler Fleischbrühe zu zerstäuben und die zerstäubte Flüssigkeit von den geimpften Thieren einathmen zu lassen. Dieser Versuch fand am 12. April statt.

Es wurden 2 Zerstäubungsapparate benutzt. Jeder wurde mit 500 Grm. sterilisirter Fleischbrühe und 10 Grm. Lymphe gefüllt. Die Fleischbrühe wurde zuerst auf 35^0 erwärmt und dann mit der warmen Lymphe (Parenchymsaft erkrankter Lungen) gemischt. Darauf wurden die Apparate in Betrieb gesetzt und vor den Nasenöffnungen eines jeden Rindes fast dieselbe Menge Flüssigkeit zerstäubt. Im Ganzen kamen bei den 11 Versuchsthieren 2000 Grm. sterilisirter Fleischbrühe und 20 Grm. Lymphe zur Zerstäubung.

Bei diesem Versuche war der Einwand ausgeschlossen, dass die geimpften Ochsen nicht in genügendem Grade der Ansteckung ausgesetzt gewesen wären. Denn bei allen wurde der Apparat gleich lange Zeit vor den Nasenöffnungen in Betrieb gelassen, und alle waren mithin gezwungen, annähernd gleiche Mengen der zerstäubten Flüssigkeit einzuathmen. Während der Zerstäubung athmeten sie regelmässig und tief. Trotzdem erkrankte keins von ihnen. Folglich sprechen auch die Resultate dieses Versuchs für die nach der Impfung zu Stande gekommene Immunität.

Am 13. Mai wurden die 12 Versuchsthiere (11 vorgeimpfte Ochsen und 1 am Triele geimpfter [Kontrol-]Ochse) von Schwane-

berg nach Pesekendorf transportirt. Hier war die Lungenseuche ungewöhnlich bösartig aufgetreten, und es waren am 11. Mai bereits 30 Stück getödtet, 25 Stück akut erkrankt und der Restbestand (ca. 100 Ochsen und Kühe) offenbar hochgradig verseucht. In diesem Bestande wurden die geimpften 12 Ochsen nochmals auf ihre Immunität geprüft. Sie wurden deshalb im Seuchenstalle so aufgestellt, dass je einer der geimpften Ochsen zwischen zwei akut erkrankten Thieren seinen Stand hatte. Auch wurde an ihnen der letzte entscheidende Versuch ausgeführt.

Man kann sich die Entstehung der Lungenseuche doch nur so vorstellen, dass das Kontagium derselben, nachdem es mit der Respirationsluft in die Lungen gebracht ist, sich hier ansiedelt, vermehrt und reizt. Bei diesem Reizungsvorgange, der den phlegmonösen Charakter an sich trägt, sind bekanntlich die Lymphgefässe und Lymphdrüsen hervorragend mitbetheiligt. Wir beschlossen deshalb, frische warme Lymphe den Versuchsthieren durch die Rippenwand von aussen in die Lungen einzuspritzen. Wir nahmen an, dass durch eine solche Einspritzung bei gesunden Thieren die der Lungenseuche eigenthümlichen Prozesse in den Lungen hervorgerufen, bei geimpften Thieren aber keine Krankheitserscheinungen auftreten würden.

Wiederholte Versuche, welche an Kälbern mit 24—36 Stunden alter Lymphe ausgeführt worden waren, hatten ergeben, dass eine in die Lungen eingespritzte Menge von 0,5 Ccm genügte, um die Thiere zu tödten. Es liess sich dabei beobachten, dass die Kälber in den ersten 24—48 Stunden nach der Einspritzung keine Krankheitserscheinungen äusserten, dass sie dann anfingen, schlecht zu fressen, nicht mehr stehen konnten, beschleunigt athmeten und unter hochgradigem Fieber 3—5 Tage nach der Impfung zu Grunde gingen. Bei der Sektion der Thiere liess sich stets eine ausgebreitete Lungen-Brustfellentzündung feststellen, die in ihren anatomischen Merkmalen aber mit dem Prozesse bei der Lungenseuche nicht übereinstimmte. Welches Ergebniss die Einspritzung in die Lungen bei erwachsenen Thieren haben würde, war durch das Experiment zu entscheiden. Da das letztere aber, wie zu vermuthen war, das Leben der Thiere in Gefahr bringen konnte, so wurden die Einspritzungen in die Lungen zunächst nur bei 3 Versuchsthieren probeweise gemacht. Hierzu wurden die Ochsen 5, 7 und 11 gewählt, welche nach der am 12. April stattgehabten Impfung am Triele weder lokale, noch allgemeine Krankheitserscheinungen gezeigt hatten.

Die bezeichneten Ochsen wurden am 31. Mai zu Pesekendorf geimpft, und zwar an der rechten Seite der Brustwand im 7. oder 8. Zwischenrippenraume. Die Impfstelle lag der Wirbelsäule etwas

näher als dem Brustbeine. Auf einer Fläche von Handtellergrösse wurden die Haare mit einer Scheere abgeschnitten und die Stümpfe abrasirt. Dann wurde die Stelle mit Seife und Kreolinlösung gewaschen, mit Sublimatlösung abgespült und endlich mit einem reinen Handtuche abgetrocknet. Die Kanülen, welche 10 Cm lang waren, wurden in der Richtung nach unten und links in die Lungen eingestochen und je 1 Ccm warmer frischer Lymphe in die Lungen der 3 Ochsen eingespritzt. Die Impfstiche wurden mit Watte und Jodoformkollodium geschlossen.

Am 5. Juni berichtete Kreisthierarzt Ziegenbein in Oschersleben über das Verhalten der 3 geimpften Ochsen Folgendes. Die Thiere haben ein gutes Aussehen und ein freies, munteres Auge. Sie verzehren das ihnen vorgeworfene Futter mit dem grössten Appetit, auch haben sie die Aufnahme desselben seit dem Tage der Impfung nicht einen Augenblick verweigert. Das Athmen geschieht nicht schneller, als bei den übrigen im Stalle befindlichen Thieren. Husten ist nicht wahrzunehmen.

Die Körpertemperatur wurde am 1. Juni zum ersten Male und vom 2. bis zum 13. Juni täglich 3mal festgestellt, zum letzten Male am Morgen des 13. Juni:

(Tabelle siehe nebenstehend.)

Aus den vorstehenden Mittheilungen ergiebt sich, dass die Thiere nach der Einimpfung von je 1 Ccm Lymphe in die Lungen vollkommen gesund geblieben waren. Deshalb wurde der Herr Minister um die Erlaubniss angegangen, alle 12 Versuchsochsen und gleichzeitig 2 nicht geimpfte (Kontrol-)Ochsen in der beschriebenen Weise impfen zu dürfen. Bevor jedoch die Genehmigung eintraf, musste ein Ochse (No. 1) getödtet werden.

Dieser Ochse hatte am 9. Juni geringere Fresslust gezeigt. Seine Körpertemperatur war auf 39,0° gestiegen. Er athmete etwas beschleunigter und hustete zeitweise. Da diese Erscheinungen bis zum 14. Juni anhielten und an diesem Tage die Körpertemperatur bis auf 41° gestiegen war, so wurde der Ochse getödtet. — Bei der Sektion, die am 15. Juni ausgeführt wurde, zeigten die Lungen keine Abweichungen; dagegen fand sich in der Leber ein faustgrosser Abscess, der eine leichte Entzündung der Leberkapsel bedingt hatte. Eine genaue Mittheilung des Sektionsbefundes ist für die vorliegende Frage ohne Bedeutung.

Am 13. Juni traf die Genehmigung des Herrn Ministers zur Impfung aller Versuchs- und der neu angekauften beiden Kontrolochsen ein.

Da inzwischen alle kranken und der Ansteckung verdächtigen Rinder in Pesekendorf getödtet worden waren, so wurden die Versuchsthiere am 18. Juni nach Wegeleben transportirt, wo die Lungenseuche in einem grösseren Viehbestande ausgebrochen war. Hier wurden sie wiederum zwischen lungenseuchekranke Thiere gestellt

Tag	Zeit	Ochse		
		No. 5	No. 7	No. 11
1. Juni	Mittags	38,7	38,7	38,9
2. Juni	Morgens	39,2	38,7	39,3
	Mittags	39,0	38,7	38,8
	Abends	39,0	39,0	39,0
3. Juni	Morgens	39,2	38,9	38,8
	Mittags	38,8	39,0	39,2
	Abends	38,9	39,0	39,1
4. Juni	Morgens	38,8	38,6	39,1
	Mittags	38,8	38,6	39,1
	Abends	39,0	38,9	39,1
5. Juni	Morgens	38,8	38,5	38,6
	Mittags	38,9	38,8	38,7
	Abends	39,1	38,8	39,1
6. Juni	Morgens	38,7	38,6	38,6
	Mittags	38,8	38,8	38,7
	Abends	39,0	38,8	39,1
7. Juni	Morgens	38,9	38,5	38,8
	Mittags	39,0	38,5	38,9
	Abends	39,0	38,7	39,1
8. Juni	Morgens	38,5	38,3	39,1
	Mittags	38,8	38,6	38,6
	Abends	39,0	38,7	38,6
9. Juni	Morgens	38,8	38,6	38,6
	Mittags	38,8	38,5	38,6
	Abends	38,9	38,9	38,8
10. Juni	Morgens	38,7	38,5	38,5
	Mittags	38,8	38,7	38,9
	Abends	39,0	38,9	38,7
11. Juni	Morgens	38,7	38,5	38,6
	Mittags	38,9	38,6	38,7
	Abends	39,2	38,7	38,8
12. Juni	Morgens	38,7	38,5	38,4
	Mittags	38,8	38,5	38,6
	Abends	38,9	38,6	38,5
13. Juni	Morgens	38,7	38,6	38,4

und am 26. Juni mit frischer warmer Lymphe in die Lunge geimpft. Allen Thieren wurde je 1 Ccm Lymphe, die aus einer kranken Lunge gesammelt war, eingespritzt. Das Ergebniss war folgendes:

An den vorgeimpften 11 Ochsen, die am Tage nach der Impfung nach Magdeburg transportirt wurden und von denen 3 bereits in die Lungen geimpft waren, traten keine Krankheitserscheinungen ein. Um die Impfstellen zeigten sich keine Veränderungen, auch blieben die Thiere munter und bei grosser Fresslust.

Ein ganz anderes Verhalten dagegen liessen die geimpften Kontrolthiere erkennen.

Bis zum 7. Tage nach der Impfung erschienen sie gesund; da stieg die Körpertemperatur bei beiden auf 40 °. Am 8. Tage hatte sich bei ihnen eine warme, aber schmerzlose Anschwellung von der Grösse eines Handballens um die Impfstelle gebildet. Auch zeigten sie geringere Fresslust. Diese Anschwellungen nahmen bis zum 12. Tage den Umfang und die Gestalt eines Brodes an und wuchsen in der Richtung gegen das Brustbein. Beim Ochsen No. 2 war die Anschwellung etwas grösser, als beim Ochsen No. 1. Ersterer athmete am 12. Tage auch etwas beschleunigt und war eingenommen im Kopfe. Am 13. Tage hatten sich die Anschwellungen an den Impfstellen bei beiden Thieren nicht vergrössert, letztere waren auch munterer und zeigten etwas regeren Appetit. Am 14. Tage frassen beide Ochsen garnicht und betrug die Körpertemperatur beim Ochsen No. 1 39,5 ° und beim Ochsen No. 2 40,5 °. Am 15. Tage war die Temperatur beim Ochsen No. 1 auf 39,3 und beim Ochsen No. 2 auf 39,6 ° gesunken. Beide Thiere frassen schlecht. Von da ab besserte sich der Gesundheitszustand des Ochsen No. 1, die Körpertemperatur desselben sank allmählich, die Fresslust stieg, auch nahm der Umfang der an der Impfstelle entstandenen Anschwellung mehr und mehr ab. Der Gesundheitszustand des Ochsen No. 2 dagegen verschlechterte sich in auffallender Weise am 20. Tage. Die Impfanschwellung breitete sich über die ganze rechte Seite der Brust bis an den Schlauch aus, die Temperatur erreichte 40,2 °, und das Athmen war beschleunigt. Nahrungsmittel nahm das Thier fast garnicht mehr zu sich. Am 21. Tage zeigte der Ochse Benommenheit im Kopfe und eine Temperatur von 40,2 °. Am nächsten Tage legte er sich und war nicht mehr auf die Beine zu bringen. Er hustete etwas, athmete 40 Mal in der Minute und frass nur wenig Heu. Am 25. Tage nach der Impfung starb der Ochse No. 2 und bei der Obduktion desselben wurden folgende Abweichungen ermittelt:

A. Aeussere Besichtigung.

Der Bauch aufgetrieben. After geöffnet, der sichtbare Theil der Masdarmschleimhaut dunkelroth. Die Augenlieder standen offen und die Hornhäute waren prall und durchsichtig. Die Nasenlöcher mit rothem feinblasigem Schaum erfüllt. An der rechten Seite der Brust zeigte sich eine grosse harte Anschwellung, welche nach hinten über die ganze rechte Seite des Bauches bis an den Schlauch und nach vorn bis an die rechte Schulter und die oberen Theile der rechten vorderen Gliedmasse reichte. Die Impfstelle war nicht zu erkennen.

B. Innere Besichtigung.

1. Brust- und Bauchhöhle. Durch einen Schnitt vom Kinn bis zur Schambeinfuge wurde die Haut am Halse und an der Brust durchschnitten und die Bauchhöhle eröffnet. Geringes Fettpolster. Muskeln graurot und sehr trübe. Kein fremder Inhalt. Die Venen des Netzes mit Blut gefüllt. Lage der Theile normal. Die Därme und der Wanst durch Gas ausgedehnt und an einigen Stellen mit gefüllten venösen Netzen besetzt.

a) Brusthöhle.

Beim Abtrennen der Hautdecken an der Brust zeigte die Unterhaut um die an der rechten Seite gelegene Impfstelle eine Dicke von 25 Cm. Die Unterhaut schnitt sich schwer und war von kleineren und grösseren Spalten und Löchern durchsetzt, die theils mit einer klaren, gelblichen Flüssigkeit, theils mit geronnenen, gelbröthlichen Massen erfüllt waren. In weiterer Entfernung von der Impfstelle war die Unterhaut weniger dick, aber von derselben Beschaffenheit. Am Bauche und an der rechten vorderen Extremität war sie wässerig getränkt und gelblich. Die in

der Nähe der Impfstelle gelegenen Muskeln waren von gelbweissen Zügen durchsetzt, in denen kleine Löcher sichtbar waren; die Muskelsubstanz selbst hatte eine feuchte Beschaffenheit nnd war beinahe weiss. Die Bug- und Achseldrüsen waren faustgross, weich, auf dem Durchschnitt sehr feucht und gelblich weiss. Eine ähnliche Beschaffenheit hatte die in der rechten Bauchdecke gelegene Lymphdrüse. Die grossen Lymphgefässstämme in der Nähe der Drüsen waren sehr weit und mit flüssiger klarer Lymphe gefüllt.

In beiden Brustfellsäcken etwa 1 Liter getrübter gelbrother Flüssigkeit, in der gelbweisse lose Flocken enthalten waren. Rechts bestand im 7. Zwischenrippenraume eine mit Gefässen durchsetzte strangförmige Verwachsung von Daumendicke zwischen der Lungenoberfläche und der Rippenwand. Diese Verwachsung lag genau an der Stelle, wo die Impfung stattgefunden hatte. Die Oberfläche des Brustfells in den untersten Theilen der Brustfellräume mit einem zarten, gelblich-weissen Beschlage bedeckt. Die linke Lunge war vollständig frei. In der Herzbeutelhöhle befanden sich 50 Grm. blass-röthlicher Flüssigkeit. Die Kranzvenen mit Blut stark gefüllt. Der ziemlich fettreiche Herzbeutel zeigte an vielen Stellen kleine hochrothe Flecke. Der rechte Vorhof und die rechte Herzkammer enthielten fast nur flüssiges Blut, dem eine ganz geringe Menge weichen Gerinnsels beigemengt war. Im linken Vorhof ist besser geronnenes dunkles Blut und in der linken Kammer ein ganz schwaches, mit gallertiger Speckhaut versehenes Gerinnsel. Die innere Haut des Herzens liess überall eine starke rothe Tränkung erkennen. Die Muskulatur weich und grauroth. An den unteren Enden der Lungenlappen lagen grössere Luftblasen reihenweis zwischen den Läppchen. Ferner waren beide Lungen nach unten wenig lufthaltig, blauroth und wässerig durchtränkt. Auch lagen kleine Blutergüsse zerstreut in den Lungen. Aus den Bronchien floss in grosser Menge dichter, blutiger Schaum. Die Venennetze in der Schleimhaut der Rachenhöhle stark gefüllt. Im Kehlkopfe und in der Luftröhre dicht schaumige Flüssigkeit, nach deren Abspülen die Schleimhaut mit einem sehr dichten rothen Gefässnetze durchsetzt erschien. Die Halsvenen mit dunklem flüssigen Blut gefüllt.

b) Bauchhöhle.

Milz gross und schlaff. Die Pulpa weich, blauroth. Follikel klein und grau. Im ersten und zweiten Magen geringe Mengen eines dickbreiigen gelblichen Inhalts. Der Inhalt des dritten Magens trocken und bräunlich. Der vierte Magen war zusammengezogen und enthielt eine dicke, mit Luftblasen durchmengte, gelbliche Flüssigkeit. Die Schleimhaut blassröthlich. Im Dünndarm eine gallige Flüssigkeit. Schleimhaut etwas dick und geröthet. Im Dickdarme weiche Massen. Die Schleimhaut dick und mit vielen Falten besetzt, deren Kämme geröthet waren.

Die Kapsel der linken Niere trennte sich leicht, Oberfläche glatt, bräunlichgrauroth, mit starker Füllung der oberflächlichen Venen. Auf dem Durchschnitte allgemeine graue Trübung der Rindensubstanz. Die Knäuel etwas vorspringend und schwach geröthet.

Die Leber äusserlich graubraun und glatt. Auf dem Durchschnitte nur die grösseren Gefässe mit Blut gefüllt. Das Gewebe gleichmässig graubraun, etwas trübe und brüchig. Acini gross, gleichmässig graubraun.

2. Kopfhöhle. Sie wurde nicht eröffnet.

Der geimpfte Kontrolochse Nr. 1 wurde am 2. August getödtet und zeigte auf der rechten Seite im 7. Zwischenrippenraum eine mehr ausgedehnte, derbe und mit Gefässen durchsetzte Verwachsung zwischen der Rippenwand und der Lungenoberfläche. Im Uebrigen keine Veränderungen.

Mithin war nach der Einspritzung von frischer warmer Flüssigkeit aus den Lungen eines lungenseuchekranken Rindes bei beiden Kontrolochsen eine adhäsive Brustfellentzündung, aber keine Lungenseuche, folglich ein ähnliches Resultat zu Stande gekommen, wie man es bei den in derselben Weise geimpften Kälbern beobachten konnte. Ferner hatte sich bei dem Ochsen Nr. 2 eine von der Impfstelle ausgehende rothlaufartige Entzündung in der Unterhaut entwickelt, die sich später in der Fläche und in die Tiefe ausgebreitet und neben einer allgemeinen Infektion eine akute Entzündung des Brustfells hervorgerufen hatte.

Endlich wurden die übrigen 11 noch lebenden Versuchsthiere in der nachstehenden Reihenfolge getödtet:

No. 3 einmal am Schwanze, einmal am Triele und zweimal in die Lungen geimpft, getödtet am 19. Juli.

No. 5 zweimal am Schwanze, einmal am Triele und zweimal in die Lungen geimpft, getödtet am 22. Juli.

No. 6 einmal am Schwanze, zweimal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 22. Juli.

No. 12 einmal am Schwanze, einmal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 22. Juli.

No. 8 einmal am Schwanze, einmal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 24. Juli.

No. 7 zweimal am Schwanze, einmal am Triele und zweimal in die Lungen geimpft, getödtet am 25. Juli.

No. 13 einmal am Triele, einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 25. Juli.

No. 11 einmal am Schwanze, zweimal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 25. Juli.

No. 4 einmal am Schwanze, einmal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 26. Juli.

No. 2 einmal am Schwanze, zweimal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 26. Juli.

No. 10 zweimal am Schwanze, einmal am Triele und einmal in die Lungen geimpft, getödtet am 26. Juli.

Alle Thiere waren frei von Lungenseuche.

No. 3 hatte mehrere käsige Herde in der Leber, in denen noch die acinöse Zeichnung des Parenchyms zu erkennen war. Gallengänge partiell erweitert und inkrustirt. No. 5, 6 und 12 zeigten keine Abweichungen an den Körperorganen. No. 8 war mit zwei apfelgrossen tuberkulösen Knoten im vorderen Lappen der linken Lunge behaftet. No. 7 hatte im vorderen Lappen der rechten Lunge einen wallnussgrossen tuberkulösen Knoten. No. 13. Ein haselnussgrosser tuberkulöser Knoten hatte im hinteren Lappen der linken Lunge seinen Sitz. No. 11 litt an einer abgekapselten Brustfellentzündung zwischen dem hinteren Lappen der linken Lunge und dem Zwerchfell. No. 4 und 2 waren vollkommen gesund. No. 10 litt an Abscessen der Leber.

Wenn man beachtet, dass die getödteten 11 Versuchsthiere, welche am 9. November 1888 am Schwanze geimpft wurden, vom 1. Dezember 1888 bis zum Tage der Tödtung (19.—26. Juli 1889)

fast ununterbrochen mit lungenseuchekranken Rindern in Berührung gewesen waren und den Impfungen in den Triel und in die Lungen, ohne Störungen zu zeigen, widerstanden hatten, so kann es nicht mehr zweifelhaft sein, dass die Impfung mit frischer warmer Lymphe die Veränderungen im Körper der Rinder erzeugt, welche der Immunität zu Grunde liegen.

Mithin sprechen beide Reihen von Versuchen für die Richtigkeit dieser Schlussfolgerung. In der ersten Reihe, wo 12 geimpfte Thiere mit 4 nicht geimpften der Ansteckung dadurch ausgesetzt waren, dass man sie zwischen lungenseuchekranke Rinder gestellt hatte, blieben die ersteren gesund, während von den letzteren 3 Stück an der Lungenseuche erkrankten. In der zweiten Reihe der Versuche blieben 11 geeimpfte Thiere, die fast andauernd der Ansteckung ausgesetzt und ausserdem noch in den Triel und in die Lungen geimpft, also einer direkten Probe auf ihre Immunität unterworfen waren, vollkommen gesund, während die in den Triel und in die Lungen geimpften 4 Kontrolthiere nicht nur schwer erkrankten, sondern 2 von ihnen sogar zu Grunde gingen. Da diese Versuche ganz einwandsfrei sind, so ist mit ihnen der lange Streit, welcher zwischen den Anhängern und den Gegnern der Lungenseuche-Impfung bestanden hat, im Sinne der ersteren entschieden worden. Diese hocherfreuliche Entscheidung, welche für die Landwirthschaft von so grosser Bedeutung ist, war nur durch Anwendung der in der wissenschaftlichen Thierheilkunde gebräuchlichen Methoden zu erringen.

Nachdem die Versuche ergeben hatten, dass die Impfung mit frischer warmer Lymphe vor der natürlichen Ansteckung schützt, war es im veterinär-polizeilichen Interesse geboten, festzustellen, ob auch die Impfung mit kalter Lymphe schutzbringend wirkt. Der Herr Minister ordnete deshalb die Fortsetzung der Versuche auf Kosten der Staatskasse an.

Die Gewinnung warmer Lymphe ist schwierig. Die erkrankten Thiere müssen kurz vor der Impfung getödtet, auch die Lungen aus dem noch warmen Körper herausgenommen und darauf in einen warmen Raum gebracht werden, um ihre Abkühlung zu verhindern. Die Impfspritzen müssen in sterilisirtes Wasser gelegt werden, welches eine Temperatur von 35^0 hat. Dann müssen sie mit Lymphe gefüllt und die gefüllten Spritzen in der geschlossenen Hand oder durch Einlegen in warmes Wasser so lange warm gehalten werden, bis ihr Inhalt verimpft ist. Hierzu sind Uebung und Zeit erforderlich. Auch ist zu beachten, dass die Lungen eines getödteten kranken

Thieres für die Gewinnung von Lymphe nicht immer geeignet sind, Ja, man hat wiederholt die Erfahrung gemacht, dass selbst aus den Lungen von mehreren getödteten kranken Thieren kein geeignetes Impfmaterial zu erhalten war. In diesen Fällen müsste die Impfung bis zum nächsten Erkrankungsfalle verschoben werden. Dieser Zeitverlust aber kann den Zweck der in Aussicht genommenen Impfung vereiteln, und deshalb mussten Versuche über die Wirksamkeit der leichter zu beschaffenden kalten Lymphe gemacht werden.

Es sollten 9 Thiere am Schwanze geimpft werden und zwar 3 Thiere mit Lymphe, die 24 Stunden lang, 3 andere mit Lymphe, die 48 Stunden lang, und noch 3 andere mit Lymphe, die 8 Tage lang auf Eis gelegen hatte. Ferner sollten zu diesen Versuchen nur junge weibliche Thiere verwendet werden, um zu ermitteln, ob vielleicht das Geschlecht einen Einfluss auf den Erfolg der Impfung hätte. Eine solche Bedeutung des Geschlechts war zwar bei der Pocken-, Milzbrand- etc. Impfung nicht beobachtet worden. Allein bei der Lungenseuche-Impfung, über deren Werth selbst die besten Sachverständigen verschiedener Ansicht waren, durfte die erwähnte Frage nicht unbeachtet bleiben.

Aus einer vollkommen seuchefreien Gegend im Kreise Jerichow II wurden 11 Färsen angekauft und, um die zu den Versuchen erforderliche Lymphe zu bekommen, am 28. Januar 3 Ochsen, welche an der Lungenseuche akut erkrankt waren, getödtet. Die Lungen der getödteten Thiere wurden im Zusammenhange herausgeschnitten und auf einen vorher gereinigten und desinfizirten Tisch gebracht. Dann wurden in die erkrankten Theile etwa 1 Cm. tiefe Schnitte mit einem sterilisirten Messer gelegt und weitere Trennungen des Zusammenhanges in der Richtung der groben bindegewebigen Züge durch langsames Auseinanderreissen der Schnittflächen mit Hülfe der gereinigten und desinfizirten Hände hergestellt. Hierbei ergab sich, dass die Lungen von zwei Ochsen zu dem genannten Zwecke nicht geeignet waren. Dagegen lag im hinteren Lappen der rechten Lunge des dritten Ochsen eine akut erkrankte Stelle und neben derselben eine abgekapselte pleuritische Höhle von der Grösse eines Apfels, die mit bernsteingelber klarer Flüssigkeit und geronnenem Fibrin angefüllt war. Der flüssige Inhalt dieser Höhle, der kleine Flocken von gelblicher Farbe enthielt, war zu den Impfungen zu verwenden.

Mit diesem Inhalte wurden mehrere sterilisirte Pravaz'sche Spritzen und einige sterilisirte Impfröhren gefüllt. Zur Füllung der letzteren war je 1 Ccm. Lymphe erforderlich. Die gefüllten Spritzen und Impfröhren wurden in ein mit Eisstückchen gefülltes Gefäss

gestellt. Darauf wurden die Haare von den Schwänzen der Färsen dicht über der Quaste in einer Breite von 10 Cm. abgeschoren und abrasirt und die abrasirten Stellen zuerst mit Seifenwasser und darauf mit Sublimatlösung (2 : 1000), zum ersten Male am Tage vor der Impfung und zum zweiten Male kurz vor derselben, tüchtig abgewaschen.

Am 29. Januar fand die Impfung von 3 Färsen (1, 2, 3) statt. Jedes Thier wurde mit 0,5 Ccm. Lymphe geimpft. die 24 Stunden lang auf Eis gehalten war.*)

Am 30. Januar wurden 3 Färsen (5, 6, 7) mit je 0,5 Ccm. Lymphe geimpft, die 48 Stunden lang auf Eis gelegen hatte.

Am 4. Februar wurde die Impfung von 3 Färsen (8, 10, 11) mit je 0,5 Ccm. Lymphe vollzogen, die 8 Tage lang auf Eis gehalten war.

Die Impfwunden wurden mit Sublimatwatte, die in Jodoform-Kollodium eingetaucht war, geschlossen und darauf die Schwänze der Thiere mehrere Stunden lang aufgebunden. Die Färsen wurden nach der Impfung genau beobachtet, auch die Körpertemperatur täglich ein Mal ermittelt.

Hierbei ergab sich, dass die Impfstellen bei den Färsen No. 1, 2, 3, 5 und 7, welche am 29., bezw. am 30. Januar geimpft waren, fast zu gleicher Zeit und zwar am 13. bis 14. Tage nach der Impfung anschwollen, sich rötheten und schmerzhaft wurden, dass diese Erscheinungen etwa 5 Tage lang andauerten und dann im Verlaufe von 4 Tagen verschwanden. Bei der Färse No. 6 dagegen traten nur geringe Schwellung und Röthung am 15. Tage nach der Impfung ein, die schon nach Verlauf von 5 Tagen nicht mehr nachzuweisen waren.

Zuerst war beabsichtigt, die Färse No. 6 zum zweiten Male am Schwanze zu impfen, um eine heftigere Impfreaktion herbeizuführen. Allein diese Absicht gab man wieder auf, um dieses Thier zum Beweise der schon früher ausgesprochenen Meinung zu verwerthen, dass nicht jede Impfung schützt, sondern dass dieser Schutz von einer gewissen Höhe des örtlichen Prozesses abhängig ist.

Bei den am 4. Februar geimpften 3 Färsen entwickelten sich am 9.—10. Tage nach der Impfung deutlich erkennbare entzündliche Erscheinungen an dem Schwanze, die aber nach Verlauf von weiteren 4 Tagen nicht mehr wahrzunehmen waren.

Störungen im Allgemeinbefinden zeigte keines der geimpften Thiere. Die täglich vorgenommenen Temperaturmessungen haben, wie sich aus der Tabelle ersehen lässt, nichts Abweichendes ergeben.

Mithin ist bei den mit kalter Lymphe geimpften Thieren die Impfreaktion später eingetreten, als bei den mit warmer Lymphe geimpften. Denn bei letzteren wurde sie in der Regel schon am 4., spätestens am 7.—8. Tage beobachtet, während sie bei ersteren meist erst am 13.—14., seltener am 9.—10. Tage eintrat. Ferner wurde ein grosser Unterschied im Grade der örtlichen Er-

*) Siehe die Tabelle auf der folgenden Seite.

Impfungen mit kalter Lymphe	30. Januar	31. Januar	1. Februar	2. Februar	3. Februar	4. Februar	5. Februar	6. Februar	7. Februar	8. Februar	9. Februar	10. Februar	11. Februar	12. Februar	13. Februar	14. Februar
Färse No. 1	38,7	38,5	38,8	38,5	38,5	38,6	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8
" " 2	38,6	38,8	38,8	38,7	38,6	38,5	38,8	38,6	38,7	38,7	38,6	38,6	38,6	38,8	38,8	38,7
" " 3	38,8	38,7	38,6	38,7	38,8	38,7	38,7	38,8	37,8	39,2	38,8	38,8	38,7	38,6	38,6	38,6
Lymphe 24 Stunden alt																
Färse No. 5	—	38,8	38,9	38,6	38,8	39,1	38,6	38,6	38,8	38,8	38,8	38,8	38,8	38,6	38,7	38,7
" " 6	—	38,8	38,9	38,8	38,8	38,7	38,6	38,6	88,7	38,8	38,8	38,8	38,8	38,7	38,5	38,7
" " 7	—	38,6	38,9	38,6	38,8	38,2	38,5	38,5	38,6	38,8	39,2	38,6	38,6	38,6	38,8	38,7
Lymphe 48 Stunden alt																
Färse No. 8	—	—	—	—	—	—	38,4	38,7	38,6	38,8	38,8	38,8	38,8	38,6	38,7	38,8
" " 10	—	—	—	—	—	—	38,8	38,8	38,9	38,9	39,0	38,8	38,8	38,8	38,8	39,0
" " 11	—	—	—	—	—	—	38,7	38,8	38,7	38,7	38,7	38,7	28,7	38,7	39,0	38,8
Lymphe 8 Tage alt																

scheinungen wahrgenommen. Während bei den mit kalter Lymphe geimpften Thieren nur leichte entzündliche Veränderungen an der Impfstelle sich entwickelten, waren bei den mit warmer Lymphe geimpften schwere Prozesse an derselben nachzuweisen. Hierzu kommt, dass bei den miti kalter Lymphe geimpften Thieren keine fieberhaften Störungen festgestellt werden konnten.

Folglich ist die kalte Lymphe weniger virulent, denn sie wirkt langsamer und schwächer.

Ferner hat sich die achttägige (8 Tage lang auf Eis gehaltene) Lymphe gerade so wirksam erwiesen wie die eintägige. Demnach ist auch dargethan, dass sich die spezifische Substanz in der Lymphe bei niederen Temperaturen mindestens 8 Tage lang wirksam erhält.

Bei der Färse No. 2 trat am 24. Tage nach der Impfung um die Einstichstelle Eiterung ein, die sich später in der Richtung des Impfkanals fortsetzte. Heilung war bis zum 32. Tage nach der Impfung erfolgt. Bei der Färse No. 7 bildete sich am 27. Tage und bei der Färse No. 8 am 32. Tage nach der Impfung je ein kleiner Abscess an der Einstichstelle; der erstere war nach 6 Tagen, der letztere nach 3 Tagen verheilt. Es kann nicht zweifelhaft sein, dass die Eiterung in diesen Fällen auf eine Infektion mit eiterbildenden Mikroorganismen zu beziehen ist, die erst nach der Impfung statt-

15. Februar	16. Februar	17. Februar	18. Februar	19. Februar	20. Februar	21. Februar	23. Februar	24. Februar	25. Februar	26. Februar	27. Februar	28. Februar	1. März	2. März	3. März	4. März	5. März	6. März	7. März
38,6	38,4	38,6	38,5	38,5	38,6	38,6	38,6	38,6	38,6	38,8	38,7	38,8	38,8	38,8	38,6	38,5	38,8	38,7	38,7
38,8	38,5	38,8	38,6	38,7	38,5	39,0	38,7	38,6	38,7	38,6	38,5	38,6	38,3	38,5	38,6	38,6	38,5	38,5	38,6
38,7	38,5	38,6	38,7	38,8	38,6	38,5	38,8	38,7	38,7	38,8	38,7	38,8	38,7	38,5	38,4	38,4	38,4	38,7	38,6
38,7	38,6	38,5	38,9	38,7	38,7	38,7	38,8	38,8	38,9	38,7	38,6	38,9	38,8	38,8	38,8	38,6	38,8	38,5	38,8
38,8	38,5	38,6	38,6	38,9	38,7	38,7	38,8	38,8	38,8	38,9	38,7	38,8	38,6	38,7	38,7	38,7	38,5	38,4	38,5
38,6	38,4	38,5	38,5	38,6	38,8	38,7	38,7	38,7	38,6	38,5	38,5	38,7	38,4	38,7	38,5	38,4	38,5	38,7	38,6
38,8	38,7	38,8	38,5	38,6	38,4	38,8	38,5	38,6	38,4	38,3	38,2	38,3	38,6	38,3	38,2	38,3	38,5	38,3	38,5
39,7	38,7	38,7	38,8	38,2	39,7	39,3	39,2	38,8	38,9	38,9	39,0	38,9	38,7	38,8	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7
38,6	38,5	38,8	38,7	38,4	38,8	38,5	38,8	38,8	38,6	38,5	38,6	38,5	38,8	38,5	38,5	38,6	38,7	38,4	38,8

gefunden hat. Bei den übrigen 6 Färsen blieb der Impfkanal geschlossen. Mithin war bei den Impfungen mit der schwächer wirkenden kalten Lymphe der Zweck der gleichzeitig angewandten antiseptischen Massregeln erreicht worden. Denn der entzündliche Prozess, welcher sich nach der Impfung entwickelt hatte, war ausschliesslich durch die spezifischen Eigenschaften der Lymphe verursacht worden. Folglich müssen auch die geringere Wirkung des Impfmaterials und die Antiseptik der Impfung als die Umstände bezeichnet werden, welche in den beschriebenen Fällen den Eintritt der Nekrose an den geimpften Schwänzen verhindert haben. Ja, wahrscheinlich werden alle Verluste bei den Impfungen mit reiner kalter Lymphe vermieden werden können, wenn ausschliesslich nach der hier in Gebrauch gezogenen Methode geimpft wird.

Um Gewissheit darüber zu bekommen, ob die am Schwanze mit kalter Lymphe vorgeimpften Thiere gegen die Lungenseuche geschützt sind, wurde am 9. März d. J. bei den Färsen No. 1 und 3 eine Probeimpfung am Triele mit je 0,5 Ccm. kalter Lymphe vollzogen. Diese Lymphe war den Lungen eines Ochsen entnommen, welcher wegen akuter Lungenseuche am 8. März d. J. getödtet worden war. Nach der Tödtung des Thieres hatte man die Lungen 24 Stunden lang an einem kühlen Orte aufbewahrt.

Am 7. Tage nach der Probeimpfung entwickelte sich bei Färse No. 1 eine wallnussgrosse und bei der Färse No. 3 eine haselnussgrosse harte schmerzhafte An-

schwellung, die am folgenden Tage weicher und nach Verlauf von weiteren 24 Stunden nicht mehr nachzuweisen war. Fieberhafte Krankheitserscheinungen liessen sich an den geimpften Thieren nicht beobachten. Die Temperaturmessungen haben das Nachstehende ergeben:

Impfung in den Triel am 9. März	17. März	18. März
Färse No. 1	38,7	38,8
Färse No. 3	38,7	38,7

Die Probeimpfungen am Triele hatten sich also bei den Färsen No. 1 und 3 als ungefährlich erwiesen. Dieser Erfolg ermuthigte, nunmehr bei allen Färsen diese Probeimpfung auszuführen. Dabei war es allerdings nothwendig, dass gleichzeitig die beiden nicht geimpften Kontrolfärsen, welche mit den übrigen in Alter und Rasse übereinstimmten, mit derselben Lymphe und an derselben Stelle geimpft würden.

Diese Impfungen wurden am 22. April unter Berücksichtigung der peinlichsten Sauberkeit vorgenommen. Verimpft wurden bei jedem Thiere 0,5 Ccm. Lymphe aus den Lungen einer Kuh, welche am 21. April wegen akuter Lungenseuche getödtet worden war.

Bei den vorgeimpften 9 Färsen bildete sich bis zum 5. Tage eine taubeneigrosse, weiche, schmerzhafte Anschwellung, die am 6. Tage bei den Färsen No 6 und 11 die Grösse eines Hühnereies und bei der Färse No. 10 die Grösse einer Faust erreichte. Von da ab trat bei allen Thieren mit Ausnahme von No. 6 Abschwellung ein. Fiebererscheinungen wurden nicht beobachtet. Am 6. Mai, also am 12. Tage nach der Probeimpfung, fanden sich an den Impfstellen keine Abweichungen mehr.

Bei der Färse No. 6 dagegen, bei der nach der Verimpfung am Schwanze nur eine sehr geringe und schnell vorübergehende Reaktion ermittelt werden konnte, nahm die bisher hühnereigrosse Schwellung am Triele am 10. Tage nach der Probeimpfung an Umfang zu. Sie hatte am 11. Tage die Grösse einer Faust, am 12. die einer Doppelfaust erreicht und breitete sich am 13. Tage noch mehr aus. Am 14. und 15. Tage trat keine weitere Vergrösserung ein und am 16. Tage Rückbildung. Letztere erfolgte sehr langsam, so dass die Geschwulst am 30. Tage noch hühnereigross war. Störungen im Allgemeinbefinden zeigte das Thier nicht.

Aus dem Verhalten der Impfstelle bei der Färse No. 6 ist die Schlussfolgerung abzuleiten, dass die Vorimpfung am Schwanze keinen ausreichenden Schutz herbeigeführt hatte. Denn nach der Probeimpfung entwickelte sich am Triele ein heftiger rothlaufartiger Prozess, der gefahrvoll zu werden schien. Diese Wahrnehmung in Verbindung mit der Beobachtung, dass bei allen übrigen Färsen nach der Probeimpfung ganz geringe Erscheinungen erkennbar waren, bestätigt die Richtigkeit der Ansicht, dass ein Schutz bei den geimpften Thieren nur zu erwarten ist, wenn die nach der

Impfung entstehende Reaktion eine gewisse Höhe erreicht hat. Hierauf ist bei den bisher in der Praxis ausgeführten Lungenseuche-Impfungen keine genügende Rücksicht genommen worden und schon hierdurch dürfte sich erklären lassen, dass die Lungenseuche trotz der Impfung aufgetreten ist, z. B. in Ställen, in denen man regelmässig alle neu angekauften Thiere der Impfung unterworfen hatte.

Am schwersten erkrankten die nicht vorgeimpften Kontrolfärsen (No. 4 und 9). Am 27. April, also am 5. Tage nach der Impfung, war die Impfstelle bei beiden Thieren taubeneigross, weich und schmerzhaft. Später wurde an ihnen Folgendes beobachtet.

1. Kontrolfärse No. 4.

Am 6. Tage nach der Impfung: Schwellung der Impfstelle bis zum Umfange einer Untertasse. Temperatur 39,5.

Am 7. Tage: Schwellung doppelfaustgross. 40,6. Fresslust gering. Wiederkauen noch vorhanden.

Am 8. Tage: Impfstelle wie gestern. 40,2. Allgemeinbefinden etwas besser.

Am 9. Tage: Wie am 7. Tage. 40,4.

Am 10. und 11. Tage: Geschwulst unverändert, sehr hart. 40,5. Fresslust besser.

Am 12. Tage: Allgemeinbefinden bedeutend schlechter als gestern. Fresslust ganz gering. 40,4. Anschwellung dieselbe.

Am 13. Tage: Schwellung in der Richtung gegen die Brust vergrössert. Allgemeinbefinden schlecht. Fresslust sehr gering. Temperatur 40,7.

Am 14. und 15. Tage: Zustand nicht verändert. 40,6 und 40,3.

Am 16. Tage: Schwellung nach unten und seitlich stark zugenommen. Futteraufnahme ganz gering. Athem beschleunigt. 40,4.

Am 17., 18., 19 und 20. Tage: Grosse Hinfälligkeit. Schluckbeschwerden. Athem sehr beschleunigt und angestrengt. Geschwulst bis zwischen die Vorderbeine gewachsen, hart. 40.4.

Am 21., 22. und 23 Tage: Zustand unverändert. 40,4, 40,8, 40,7.

Am 24. Tage: Ganz erhebliche Verschlechterung. Anschwellung noch grösser. 39,8.

Am 25., 26., 27. und 28. Tage: Kopf, Hals, Brust und Vorderfüsse hart geschwollen. Fresslust fehlt. 39,1.

Am 29. Tage nach der Impfung starb die Färse. Die Obduktion derselben wurde am folgenden Tage (24. Mai) ausgeführt. Wir theilen aus dem Obduktionsbefunde das Wichtigste im Nachstehenden mit.

A. Aeussere Besichtigung.

Kopf, Triel, Brust- und Vordergliedmassen sehr stark und hart geschwollen. Impfstelle nicht mehr sicher nachzuweisen. In den Nasenöffnungen feinblasiger blutiger Schaum. Bauch aufgetrieben.

B. Innere Besichtigung.

1. Brust- und Bauchhöhle. Es wurde ein Schnitt durch die Haut gelegt, der vom Kinnwinkel bis zur Schambeinfuge reichte, und die Bauchhöhle eröffnet. Muskeln trübe, grauroth. Die Unterhaut an den geschwollenen Theilen fest, gelb-

weis und von spaltförmigen Räumen durchsetzt. Die letzteren enthielten eine klare gelbliche Flüssigkeit und geronnene Massen. Die Fettgewebszüge zwischen den Spalten 0,5—1 Cm. dick. Demnach war der ganze Triel 40 Cm. breit und 30 Cm. dick. In ähnlicher Weise verändert waren die Unterhaut am Kopfe, an der Brust und an den vorderen Extremitäten, auch die bindegewebigen Massen, welche zwischen den Halsorganen ihren Sitz hatten. Die Weichtheile um den Kehlkopf waren gallertig geschwollen. Die um den Kehlkopf gelegenen Lymphdrüsen bildeten faustgrosse röthliche Packete, die sehr saftreich waren.

In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt. Lage der vorliegenden Theile normal. Venen des Netzes etc. mit Blut stark gefüllt.

a) Brusthöhle. Das Brustbein wurde abgesägt. Die Brustfellsäcke enthielten keine Flüssigkeit. Brustfell glatt. Die venösen Gefässe mit Blut gefüllt. Die Lungen mit der Brustwand nicht verwachsen, im Uebrigen gross, blauroth und wässerig getränkt. Bronchien und Luftröhre mit feinblasigem Schaum gefüllt. Rechte Vor- und Herzkammer stark ausgedehnt und theils mit flüssigem, theils mit weich geronnenem Blute gefüllt. Die linke Vor- und Herzkammer enthielt faustgrosse Blutgerinnsel. Herzfleisch trocken und grauroth.

Die Halsorgane wurden im Zusammenhange herausgeschnitten. Kehlkopf mit Schaum gefüllt. Kehldeckel-Giesskannenfalten, Grund der Zunge und Schleimhaut des Schlundkopfes blauroth und gallertig. Der Eingang in den Kehlkopf fast verstrichen.

b) Bauchhöhle. Leichte Schwellung der Milz, Trübung der Leber und Nieren, leichter Katarrh des Magens und Darms.

2. Kopfhöhle nicht eröffnet.

Mithin war diese Färse an einem erysipelatösen oder phlegmonösen Prozesse zu Grunde gegangen, der sich von der Impfstelle bis zum Kehlkopfe ausgebreitet hatte. Das Erysipel des Kehlkopfes hatte eine starke Schwellung der Schleimhaut und der unter ihr liegenden Theile und dadurch den Tod der Färse durch Erstickung verursacht. Auch waren hierauf die Ausdehnung und Anfüllung der rechten Vor- und Herzkammer und das Lungenödem zu beziehen. Für den infektiösen Charakter des Leidens sprechen die Schwellung der Milz, auch die Trübung der Leber, Nieren, Muskeln und des Herzfleisches.

2. Kontrolfärse No. 9.

Am 6. Tage nach der Impfung war die Impfstelle tellergross geschwollen und die Körpertemperatur auf 40,8° gestiegen. Fresslust gering.

Am 7. Tage: Schwellung noch umfangreicher. Fresslust gering. Wiederkauen fand nicht mehr statt. 40,8.

Am 8. Tage: Anschwellung reichte bis zum Kopfe. Allgemeinbefinden etwas besser. Wiederkauen wieder beobachtet. Fresslust etwas reger. 40,5.

Am 9., 10. und 11. Tage: Anschwellung nicht mehr vergrössert. Fresslust reger. 40,6, 40,4. 40,4.

Am 12. Tage: Allgemeinbefinden erheblich besser. Fresslust gut. Geschwulst weicher und weniger schmerzhaft als früher. 39,9.

Am 13., 14. und 15. Tage: Zustand unverändert. 40,4, 40,0, 39,2.

Am 16. Tage begann die Abschwellung. Das Allgemeinbefinden gut. Die Temperatur betrug jedoch noch 40,0.

In den nächsten Tagen sank die Temperatur bis auf 39,3°. Auch hatte die Geschwulst den Umfang einer Faust.

Am 23. Tage: 38,8. Anschwellung noch kleiner.

Bei der zweiten Kontrolfärse trat also Genesung ein.

Demnach lassen sich die Ergebnisse der bei 11 Färsen ausgeführten Impfversuche dahin zusammenfassen:

1. dass nach der Vorimpfung mit kalter Lymphe deutliche reaktive Veränderungen an der Impfstelle bei 8 Färsen, geringe dagegen bei einer Färse wahrgenommen wurden.

2. dass nach der Probeimpfung bei den 8 Färsen nur geringe Erscheinungen auftraten, dass sich bei der zuletzt erwähnten Färse aber ein schwerer phlegmonöser Prozess an der Impfstelle entwickelte,

3. dass zwei nicht vorgeimpfte Färsen nach der Impfung am Triel schwer erkrankten, und dass eine von ihnen starb.

Schon hierdurch ist dargethan, dass auch die mit kalter Lymphe geimpften Thiere gegen die Lungenseuche geschützt sind.

Am 10. Juli wurden die geimpften 10 Färsen nach Eggenstedt transportirt, wo die Lungenseuche in einem grösseren Rindviehbestande aufgetreten war. Sie wurden hier wiederholt stundenlang mit akut lungenseuchekranken Thieren zusammengebunden und haben auch die übrige Zeit zwischen solchen gestanden. Folglich sind sie andauernd unter Bedingungen gehalten worden, die für eine Ansteckung überaus günstig waren.

Am Sonnabend den 1. November 1890 wurden 8 Färsen (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9 und 10) getödtet und die Lungen derselben genau untersucht. Hierbei erwiesen sich die getödteten Thiere als gesund.

Die Färse No. 11 hatte einige Zeit nach der Impfung ein Kalb geboren, welches ebenfalls zwischen lungenseuchekranken Thieren gestanden hatte. Auch bei diesem Kalbe waren nach der Tödtung keine Abweichungen in den Lungen nachzuweisen.

Folglich ist auch durch diesen Versuch, in dem die geimpften Thiere der natürlichen Ansteckung ausgesetzt und trotzdem gesund geblieben waren, erwiesen, dass die Impfung mit kalter Lymphe schutzbringend wirkt.

Hiernach leben von den 11 mit kalter Lymphe geimpften Färsen noch 2 Stück (3 u. 11). Die letzteren sollen weiter beobachtet und recht häufig mit lungenseuchekranken Thieren in Berührung gebracht

werden, um die Dauer der nach der Impfung entstandenen Immunität festzustellen. Unter denselben Verhältnissen soll auch das nach der Impfung von der Färse No. 3 geborene Kalb gehalten werden, um die Bedeutung der Impfung für das in der Gebärmutter gelegene Junge kennen zu lernen.

Schütz

Berlin den 5. Juni 1891.

Ueber
Vererbung von Infectionskrankheiten

von

Professor Max Wolff

in Berlin.



Die nachstehende Mittheilung schliesst sich an eine Reihe von Untersuchungen an, die ich vor über 3 Jahren in Virchow's Archiv, Bd. 112 S. 136 veröffentlicht habe.

In dieser Arbeit wurde damals auseinandergesetzt, dass man unter den Begriff der „Vererbung" von Infektionskrankheiten sehr verschiedene Dinge zusammengefasst hat. Im engeren Sinne kann man von einer Vererbung nur sprechen, wenn die Geschlechtsprodukte des Vaters und der Mutter, Samen und Ei, und der Befruchtungsakt selber in Betracht kommen. Hierbei kann es sich mit Rücksicht auf unsere Frage um mehrfache Möglichkeiten handeln und zwar entweder um eine Infection des Eies mit pathogenen Keimen schon vor der Befruchtung, schon vom Eierstock her, oder um eine Infection des Eies während des Befruchtungsaktes durch das bacillär inficirte Sperma. Diese Vererbung, bei der die geschlechtlichen Keimzellen als Träger der pathogenen Organismen die Infection vermitteln, wird bezeichnet als germinative oder conceptionelle Infection.

Im weiteren Sinne hat man nun aber zu der parasitären Vererbung auch solche Fälle gerechnet, die von den eben erörterten scharf zu trennen sind, bei denen es sich um eine Infection der bereits in Entwickelung begriffenen Frucht während der intrauterinen Entwickelungszeit handelt. Diese Art der Uebertragung des Krankheitserregers, welche durch den Placentarkreislauf hindurch stattfindet, wird placentare oder intrauterine Infection genannt. — Obwohl beide Arten der Vererbung von Infections-

krankheiten sowohl die conceptionelle als auch die intrauterine, von der echten Vererbung differente Vorgänge darstellen, insofern bei beiden nicht die individuelle Eigenthümlichkeit des Erzeugers auf die Frucht übergeht, sondern nur ein zufällig von aussen in den elterlichen Körper eingedrungenes organisirtes Gift, so bin ich doch, entgegen den neueren Wünschen, den Ausdruck der „Vererbung" für die Infectionskrankheiten überhaupt fallen zu lassen, der Meinung, dass man an dieser bei den Aerzten wohl eingebürgerten Ausdrucksweise unter obiger Auffassung festhalten soll.

In der damaligen Arbeit wurden nun zunächst drei Infectionskrankheiten, bei denen in praxi allein der placentare Infectionsmodus in Betracht kommt, in Untersuchung gezogen, nämlich die Vaccine, die Variola und der Milzbrand.

Was zunächst die mit Rücksicht auf den Uebergang des Vaccinecontagiums von der Mutter auf den Fötus angestellten Versuche anbetrifft, so waren dieselben als direkte Experimenta ad hominem besonders beweisend. Es wurden damals 17 schwangere Mütter in verschiedenen Schwangerschaftsperioden mit Erfolg geimpft und ihre 17 neugeborenen Kinder ebenfalls kürzeste Zeit nach der Geburt der Vaccination unterworfen. Das Ergebniss ging dahin, dass in keinem einzigen Falle nach der Impfung dieser 17 Neugeborenen, die sämmtlich zwischen dem 1. bis 6. Tage nach der Geburt geimpft worden sind, ein negatives Resultat zu verzeichnen war; im Gegentheil, in allen Fällen waren bei den Neugeborenen typische Vaccinebläschen mit stärkerer oder geringerer Reaktion der Haut im Impfbereiche zu Stande gekommen.

Für unsere Frage von der Vererbung ergab sich, auf Grund dieser übereinstimmenden positiven Impfresultate bei den Neugeborenen, dass das Vaccinecontagium nicht auf den Fötus übergeht, dass dasselbe vielmehr nach der Einimpfung in den mütterlichen Organismus in der Placenta eine Scheidewand findet, welche es nicht überschreitet.

Die bei der Vaccine gewonnenen Resultate legten die Frage nahe, wie es sich mit der Infection des Fötus durch das Variolagift verhält. Entgegen der Vorstellung mancher Aerzte über die Häufigkeit der fötalen Variola, an die man ja immer besonders denkt, wenn man den Uebergang der Infectionskrankheiten von der Mutter auf die Frucht überhaupt beweisen will, mussten wir auf Grund unserer Untersuchungen annehmen, dass die intrauterine Infektion des Kindes mit Variolagift nur ein sehr seltenes Vorkommniss ist. Als den Uebergang auf den Fötus begünstigende Bedingungen des Variolagiftes sahen wir einerseits die nachweislich gerade beim weiblichen Geschlecht im Verlaufe der Pocken

bestehende grosse Neigung zu Blutungen im Gebiete der Genitalsphäre an; andererseits hoben wir aber auch die Möglichkeit einer Infection des Fötus per contiguitatem, durch Entwickelung von Pockenheerden im schwangeren Uterus und Uebergreifen des Pockenprocesses auf die placenta foetalis, hervor. Diese letztere Annahme, die sich darauf stützte, dass unsere Kenntnisse über das Verbreitungsgebiet der Pocken im Körper erst ganz neuerdings eine überraschende Erweiterung für die männlichen Genitalorgane erfahren hatte (Pockenherde im Hoden), bedarf allerdings für die weiblichen Genitalorgane noch des anatomischen Nachweises.

Meine zahlreichsten damaligen Untersuchungen knüpften aber an die Frage über den Uebergang der Milzbrandbacillen von der Mutter auf den Fötus an. Diese Versuche sind seitdem der Gegenstand einer ganzen Anzahl von Discussionen und Mittheilungen geworden. Auf Grund weiterer, nach Veröffentlichung meiner ersten Mittheilung von mir fortgesetzter, Experimente möchte ich an dieser Stelle über die Frage der fötalen Infection mit Milzbrand einige Bemerkungen machen.

Die Meinungen über die fötale Infection mit Milzbrand gingen zur Zeit, als ich meine Untersuchungen anstellte, fast direkt auseinander. Nach den früheren Anschauungen (Brauell, Davaine, Bollinger, Koch) fand eine fötale Infection niemals statt, während nach den späteren französischen Angaben (Strauss und Chamberland, Koubassoff) die placentare Scheidewand für Organismen nach dem Fötus hin sehr leicht passirbar sein sollte. Bei dieser grossen Divergenz der Anschauungen glaubte ich bei erneuter Prüfung dieser Frage alle zugängigen Prüfungsmethoden (mikroskopische Untersuchung, Kultur und Thierimpfung) möglichst auf denselben Fall anwenden zu müssen, um so durch genügende Controle zu einem möglichst gesicherten Urtheile zu kommen. Mit Anlegung dieses sichersten Massstabes also untersuchte ich damals 24 Fötus, hauptsächlich von Meerschweinchen, aber auch von Kaninchen, gleichzeitig nach allen 3 Prüfungsmethoden. Von diesen 24 Fötus haben sich 18 Fötus ganz übereinstimmend sowohl mikroskopisch als durch Kultur sowie durch Controlimpfung auf andere Thiere als völlig milzbrandfrei erwiesen und so ein Resultat geliefert, das in der überwiegendsten Mehrzahl der Fälle ohne weitere Deutung nach allen Methoden zweifellos gegen die fötale Infection sprach.

Aber auch wenn ich die einzelnen Untersuchungsmethoden zu Grunde legte, kam ich im Wesentlichen zu demselben Resultat.

Die damalige mikroskopische Untersuchung von 29 Fötus der milzbrandigen Mütter in ausgiebigen Schnitten meist durch die

ganzen fötalen Nieren, die ganze fötale Milz, ganze Lungenlappen und grosse Leberstücke liess trotz genauer Durchsicht eines jeden Organes nicht ein einziges Mal Milzbrandbacillen weder in Haufen noch einzeln erkennen. Dieses Resultat der mikroskopischen Untersuchung der fötalen Organe wurde durch das conforme mikroskopische Verhalten der fötalen Placenta, sowie durch das weitaus in den meisten Fällen conforme Resultat zahlreicher Kulturen und Thierimpfungen mit den fötalen Organstücken in meinen Fällen unterstützt.

Es wurden also zunächst in zweiter Reihe von mir mit den fötalen Organen sämmtlicher 29 Fötus Kulturen angelegt. Es sind im Ganzen von den 29 Fötus 156 Kulturen mit Leber-, Milz-, Nieren- und Lungen-Stücken angelegt worden; kein Fötus ist ohne mehrfache Kultur geblieben. Von diesen 156 Kulturen haben 150 bei lange fortgesetzter Beobachtung absolut keine Entwickelung von Milzbrandbacillen gezeigt; nur 6 Kulturen sind positiv ausgefallen.

Zur weiteren Controle gelangten schliesslich ausgiebige Stücke der Organe von 24 Fötus zur Verimpfung auf 29 Controlthiere und zwar auf 13 ganz junge Meerschweinchen und auf 16 weisse Mäuse. Das Endergebniss aller dieser Thierimpfungen war, dass von den 29 Controlthieren 26 sicher von Milzbrand verschont geblieben sind und nur 3 Controlthiere von diesen 29 einer Milzbrandinfection erlagen.

Unter allen 29 Fötus, die damals untersucht worden sind, kamen überhaupt nur 6 Fötus in Betracht, bei denen die Frage eines Ueberganges der Milzbrandbacillen von der Mutter auf den Fötus in Erwägung gezogen werden konnte. Diese 6 Fälle sind l. c. S. 157 ausführlich beschrieben; es waren das solche Fälle, bei denen der Fötus nach allen 3 Untersuchungsmethoden (mikroskopisch, durch Cultur, durch Ueberimpfung auf Thiere) geprüft worden war, und bei denen sich bald nach der einen, bald nach der anderen Methode (bald Thierimpfung, bald Kultur) sehr spärliche positive Resultate ergeben hatten, bei denen aber in keinem Falle nach allen 3 angewandten Methoden eine fötale Milzbrandinfection constatirt werden konnte.

Auf Grund der so äusserst spärlichen positiven Ergebnisse sowie auf Grund der nach den einzelnen Versuchsmethoden einander widersprechenden Resultate in diesen 6 Fällen war ich der Meinung, dass auch bei den hier eben in Rede stehenden 6 Fötus zum mindesten daran zu denken sei, dass keine fötale Milzbrandinfection, sondern ein mehr zufälliges Infectionsergebniss vorliegt, bedingt durch gleichzeitige Uebertragung minimaler mütterlicher Milzbrandpartikelchen

mit den fötalen Gewebsbestandtheilen. Ich war um so mehr zu dieser Auffassung veranlasst, als ja bei Thieren, die an wirklichem Milzbrand gestorben sind, nichts leichter ist, als nach allen 3 Untersuchungsmethoden von allen Organen schlagende positive Ergebnisse zu erhalten.

Diese 6 Fälle mit ihrem spärlichen positiven Befund und meine damals als möglich hingestellte Deutung sind nun der Gegenstand mannigfacher Erörterung geworden. Baumgarten (Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen, 1887. S. 384) räumt diesen, wenn auch nur spärlichen positiven Resultaten im Hinblick auf die Versuche von Strauss und Chamberland mehr als die Bedeutung eines zufälligen Infectionsergebnisses ein, eine Annahme, welche mit Rücksicht auf die anerkannte Sorgfalt, mit der Wolff arbeitet, ohnehin wenig objektive Wahrscheinlichkeit für sich hat. — Birch-Hirschfeld („Ueber die Pforten der placentaren Infection des Fötus", Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 9 S. 397) sagt mit Rücksicht auf diese Versuche, dass sie die Annahme gestatten, dass erst der erste Anfang der Infection des Fötus vorliegt, „dass die für den spärlichen Uebergang sprechenden positiven Befunde von Strauss und Chamberland, von Perroncito und Max Wolff keineswegs zur Voraussetzung von Fehlerquellen bei den betreffenden Versuchen nöthigen, sondern durch die Annahme erst kurz vor dem Tode stattgefundenen Ueberganges vereinzelter Bacillen erklärt werden können."

Ich muss diese Deduction von Birch-Hirschfeld jetzt auf Grund der seit meiner Veröffentlichung gemachten weiteren Erfahrungen und Mittheilungen für diese Fälle als zulässig halten, namentlich im Hinblick auf den seitdem gelieferten, zur Zeit meiner damaligen Veröffentlichung aber bei allen Autoren ausstehenden gesicherten mikroskopischen Nachweis von Bacillen im fötalen Organismus. Dieser mikroskopische Nachweis zeigt in der That, wie vereinzelt selbst unter Verhältnissen, die für den Uebergang günstig sind, die Bacillen in den fötalen Organen meist angetroffen werden.

Ich zog nun damals aus meinen Versuchen folgenden Schluss: „Nach meinen vorstehenden Ergebnissen wird man also, selbst wenn jemand nicht geneigt sein sollte, meine seltenen positiven Fälle in dem mehrfach erörterten Sinne zu deuten, jedenfalls soviel zugeben müssen, dass das Freibleiben des Fötus von Milzbrand zum Mindesten der gewöhnliche Fall ist." l. c. S. 166.

Dieser Schlusssatz wird auch jetzt nicht alterirt, selbst wenn ich obige 6 Fälle im Sinne eines Ueberganges spärlicher Milzbrandbacillen anrechne. Im muss um so mehr an diesem Schluss-

satz festhalten, als auch seitdem (s. u.) von mir fortgesetzte Untersuchungen diesen Satz im Wesentlichen noch weiter bestätigt haben. Ich habe seit dieser Zeit noch Gelegenheit gehabt, 18 Meerschweinchen-Fötus, die von 7 milzbrandigen Müttern abstammten, zu untersuchen. Von diesen 18 Fötus sind 16 völlig frei von Milzbrandinfection geblieben, wie die ausgedehnteste mikroskopische Untersuchung der fötalen Organe sowie Kultur und Ueberimpfung auf Thiere ergeben haben; nur 2 Fötus, von denen unten noch die Rede sein wird, waren in Folge besonderer Bedingungen mit Milzbrand inficirt. Rechne ich diese neueren Versuchsergebnisse zu meinen früheren hinzu, so würden, mit Anrechnung der mehrfach besprochenen 6 Fälle als positiv, unter 47 Fötus verschiedensten Alters sich 39 als frei von Milzbrand herausgestellt haben.

Ich habe nun in meiner damaligen Arbeit wiederholt darauf hingewiesen, dass man zur Erklärung der differenten Ergebnisse hinsichtlich des Ueberganges die Verhältnisse der Placenta eingehend berücksichtigen müsse. Durch die normale Placenta findet ein Uebergang der Milzbrandbacillen von der Mutter auf den Fötus nicht statt. Für diese Annahme, die wir damals machten, sprach in unseren Fällen sowohl das Fehlen makroskopischer Anomalien in der Placenta als auch die mikroskopische Untersuchung derselben. In der mütterlichen Placenta waren, so oft ich sie untersucht habe, stets reichliche Bacillen vorhanden, während dieselben in den fötalen Chorionzotten niemals angetroffen werden konnten. Wenn wir so in der Placenta, so lange dieselbe normal ist, eine Schranke nach unseren Versuchen sehen mussten, welche die Milzbrandbacillen nicht ohne Weiteres überschreiten, so wurde die Möglichkeit eines Ueberganges von Milzbrandbacillen auf den Fötus in besonderen Fällen keineswegs in Abrede gestellt. Für diese seltenen Fälle glaubten wir aber im Hinblick auf die Versuchsergebnisse pathologische Veränderungen der Placenta in Anspruch nehmen zu müssen.

Soweit gingen meine damaligen Angaben. Dieselben sind, wie bereits erwähnt, seitdem wiederholt der Gegenstand von Mittheilungen geworden, auf die ich hier kurz eingehen möchte.

Was zunächst die aus unseren Versuchen sich ergebende Seltenheit der fötalen Infection mit Milzbrand anbetrifft, so geht dieselbe ebenfalls aus den meisten späteren Beobachtungen hervor. Ich erinnere hier z. B. an die sehr sorgfältige erste Mittheilung von Malvoz „Sur le mécanisme du passage des bactéries de la mère au fœtus,“ der bei 32 Fötus, die von 4 mit Milzbrand inficirten Kaninchen herstammten, niemals den mikroskopischen Nachweis von Bacillen in Schnitten der fötalen Organe liefern konnte.

Auch die grösste Mehrzahl der Kulturen blieb steril; unter 163 Platten- und Reagensglaskulturen entwickelten sich nur 3 mal Milzbrandkolonien, und von 3 mit fötalen Lebern geimpften Kaninchen starb nur eins an Milzbrand; die beiden anderen blieben gesund. Malvoz zieht aus diesen vorwiegend negativen Versuchen an Kaninchen den Schluss, dass der Uebergang von Milzbrand auf den Fötus vorkommt, dass derselbe aber selten und die Zahl der übergehenden Individuen nur eine sehr spärliche ist.

Dasselbe lehrt eine Versuchsreihe, die Rosenblath („Ueber die Uebergangsfähigkeit der Milzbrandbacillen von der Mutter auf den Fötus.“ Virchow's Archiv 1889, Bd. 115 S. 371) bei Meerschweinchen angestellt hat. Rosenblath hatte 9 Fötus, die von 5 an typischem Milzbrand gestorbenen Meerschweinchen herstammten, zur Verfügung. Unter vielen hundert Schnitten der verschiedenen Organe dieser Fötus, welche der mikroskopischen Untersuchung genau unterzogen wurden, fanden sich nur 2 Präparate, welche Bacillen enthielten, und diese stammten aus der Leber eines und desselben Fötus her; die Zahl der in diesen beiden Präparaten angetroffenen Bacillen war eine sehr geringe. Auch die genaue Untersuchung der Placenta eines jeden Fötus liess nur in den mütterlichen Gefässen Bacillen erkennen, während solche in den fötalen Gefässen niemals aufgefunden wurden. Dementsprechend blieben auch die meisten Kulturen steril: von 76 mit Milz, Leber und Blut angelegten Kulturen gingen im Ganzen nur 5 Milzbrandkolonien auf.

Rosenblath zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass ein Uebergang der Milzbrandbacillen von Mutter auf Fötus beim Meerschweinchen vorkommt. „Augenscheinlich sind aber solche Fälle die Ausnahme.“ Er selbst hält nur in einem Fall von seinen 9 Fötus den Uebergang für gesichert.

Auch die späteren positiveren Ergebnisse von Birch-Hirschfeld, Simon, Lubarsch u. A. zeigen ebenfalls theils in der grösseren Mehrzahl der Fälle das Fehlen von Milzbrandbacillen überhaupt in den inneren Organen, theils meist nur ein äusserst spärliches Vorkommen derselben, falls eine Invasion des fötalen Körpers stattgefunden hat.

Ich muss nun an dieser Stelle, nachdem die Seltenheit des Ueberganges sich auch aus den Versuchen späterer Beobachter ergeben hat, auf einen zweiten bereits oben angedeuteten Punkt hier eingehen. Wie bereits bemerkt, nahm ich auf Grund der experimentellen Ergebnisse in meiner ersten Mittheilung an, dass durch die Placenta, so lange dieselbe normal ist, keine Milzbrandbacillen hindurchgehen, und ich musste in Anbetracht der gefundenen

Thatsachen schliessen, dass die seltenen Fälle, in welchen ein Uebergang sich nachweisen lässt, auf pathologische Veränderungen der Placenta zurückgeführt werden müssen.

Dieser letztere Punkt ist seitdem sehr vielfach bei der Frage über den Uebergang der Milzbrandbacillen discutirt worden. Ich verwies damals in Bezug auf die pathologischen Veränderungen, die einen derartigen Uebergang veranlassen können, auf den öfters hämorrhalischen Charakter des Milzbrandes. Man sieht nicht selten, dass milzbrandige Thiere blutigen Ausfluss aus Mastdarm, Scheide, Nase und Blase haben. Bei der Section findet man dann im Mastdarm, Scheide u. s. w. blutigen Inhalt, sowie kleinere oder grössere Extravasate am Pericardium, der Lunge, Gehirn etc. Auch bei meinen Versuchsthieren, Kaninchen, Mäusen, Meerschweinchen, habe ich damals wiederholt circumscripte Hämorrhagien z. B. an der Nierenoberfläche gesehen und konnte an diesen hämorrhagischen Stellen die Zerreissung von Gefässschlingen der prall mit Bacillen verstopften Glomeruli und den Austritt von Blut und sehr zahlreichen Bacillen in den Raum zwischen Glomerulus und Kapsel und in den Anfangstheil der gewundenen Harnkanälchen constatiren.

Das gelegentliche Vorkommen ähnlicher Hämorrhagien auch in der mütterlichen Placenta und die dadurch bedingte Verletzung der Chorionzotten sollte unserer Auffassung nach eines der Momente abgeben, die den unter normalen placentaren Verhältnissen nicht möglichen Uebergang von Bacillen in die fötale Circulation ermöglichen.

In Bezug auf diesen also vielfach discutirten und angegriffenen Punkt der pathologischen Veränderungen hebe ich zunächst hervor, dass unabhängig, wie mir der Autor schreibt, und fast gleichzeitig mit meiner damaligen Veröffentlichung Malvoz in seiner oben citirten Arbeit zu ganz der gleichen Ansicht in Bezug auf den Modus des Ueberganges gekommen ist wie ich. Malvoz sagt als Schlussfolgerung aus seinen Kaninchenversuchen: „Dès lors l'atteinte de l'embryon par un microbe tel que le Bacillus anthracis ne peut avoir lieu que grâce à certaines lésions, liées à ses propriétés pathogènes.“ l. c. p. 42.

In einer zweiten späteren Mittheilung von Malvoz „Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes“ Ann. de l'Institut Pasteur 1888 p. 121 führt Malvoz nun den Uebergang der Bacillen in der That ganz in der von mir oben angegebenen Weise auf placentare Hämorrhagien zurück.

Rosenblath (l. c. S. 381) hält es, ebenfalls der obigen Auffassung entsprechend, für naheliegend, wenn ein Uebergang der Bacillen bei dem Milzbrand vorkommt, auf die bei Milzbrand so

häufigen hämorrhagischen Processe zurückzugreifen. „Man kann sich sehr wohl vorstellen, dass durch Blutungen in das Placentargewebe die sonst geschlossenen fötalen Blutungen*) der Invasion der Bacillen zugänglich werden und der Fötus der Infection anheimfällt.“ Obschon er selbst keine Blutungen gesehen, „wird man zugeben müssen, dass kleine, möglicherweise capilläre Blutungen bestanden haben können, die sich auch einer genauen Durchsicht entzogen.“ l. c. S. 382.

Ich selbst habe nun im Laufe fortgesetzter Untersuchungen in Bezug auf die Frage der Gewebsläsionen in der Placenta als Ursache des Ueberganges der Milzbrandbacillen auf den Fötus einen sehr exquisiten Fall zu beobachten Gelegenheit gehabt, bei dem speciell Blutungen als Ursache für den Uebertritt angesprochen werden müssen.

Ende Mai 1889 wurde ein Meerschweinchen mit einem sporenhaltigen Faden subcutan geimpft. Das Meerschweinchen starb etwa 50 Stunden nach der Infection. Bei der Sektion desselben zeigten sich ausser der grossen weichen Milz zahlreiche punktförmige Hämorrhagien auf beiden Pleurä und an der Oberfläche beider Nieren. Im Uterus zwei fast ausgetragene Fötus, 8—9 cm lang. Die Placenta von Fötus I ist von sehr zahlreichen, punktförmigen und etwas grösseren Blutungen durchsetzt, die zum Theil an der Grenze der fötalen Fläche der Placenta gelegen sind. Die Placenta von Fötus II enthält ebenfalls derartige Hämorrhagien, aber viel sparsamer. Die mikroskopische Untersuchung der Pleura ergiebt an den hämorrhagischen Stellen zahlreiche freiliegende Bacillen, in deren Nähe kleinere Gefässe mit Bacillen prall gefüllt sind. In den Nieren sind die Glomeruli vielfach mit Bacillen ganz verstopft; an den kleinen hämorrhagischen Stellen findet man zahlreiche Bacillen in dem Raum zwischen Glomerulis und Malpighischer Kapsel, sowie Blut und Bacillen im Anfangstheil der gewundenen Harncanälchen. Die mikroskopische Untersuchung der mit multiplen Blutungen durchsetzten Placenta I ergiebt, dass das Placentargewebe an den hämorrhagischen Stellen zertrümmert ist und dass da, wo dieselben an der fötalen Grenze lagen, die Zotten mit zerstört sind. In den hämorrhagischen Herden selbst liegen reichlich zum Theil sehr lange Bacillen frei. Die mütterlichen Gefässräume in der Nachbarschaft der Blutungen sind mit Bacillen meist sehr stark angefüllt, während die Bacillen an den von den hämorrhagischen Herden entfernteren Theilen des mütterlichen Placentargewebes sparsamer, oft nur vereinzelt angetroffen werden. An diesen entfernteren Stellen konnte ich im Gewebe der intakten Chorionzotten und in den fötalen Gefässen trotz vielfachster Schnitte Bacillen nicht nachweisen; an den hämorrhagischen Stellen war der Nachweis von Bacillen innerhalb der Zotten deshalb nicht möglich, weil die Zotten hier zertrümmert waren. — Die mikroskopische Untersuchung der Leber vom Fötus I ergiebt unter 15 Schnitten fünfmal intravasculär liegend einzelne oder in kleinen Gruppen gelegene Bacillen, immerhin nicht sehr reichlich. Die Aussaat von fötalen Leberstücken auf 6 Platten ergab in 3 Agar- und in 2 Leimculturen, ziemlich zahlreiche Milzbrandcolonien innerhalb der nächsten 4 Tage. Die Impfung einer weissen Maus mit einem etwa 1 cm langen Leberstück fällt positiv aus. Die Maus ist 30 Stunden nach der Impfung todt an Milzbrand, wie die mikroskopische Untersuchung ergiebt.

Beim Fötus II ergab die mikroskopische Untersuchung der Placenta

*) Wohl ein Druckfehler für „Blutbahnen.“

im Wesentlichen dasselbe Bild. Auch hier waren die Bacillen an den hämorrhagischen Stellen am reichlichsten vertreten, wenn auch nicht so reichlich wie bei Fötus I; auch in den mütterlichen Bluträumen ist der Befund von Bacillen nicht so ergiebig wie im ersten Fall; in den Chorionzotten keine Bacillen. Diesem geringeren Gehalt der Placenta an Bacillen entsprechend, enthielt auch die Leber nur in 2 Schnitten von 15 sehr spärliche Bacillen innerhalb von Capillargefässen. Die Kultur von fötalen Leberstücken in 6 Platten ergaben nur in 2 Platten vereinzelte von eingetragenen Leberpartikelchen ausgehende Kolonien.

Es handelte sich also vorstehend um einen Fall von Milzbrand mit ausgeprägterem hämorrhagischen Charakter, als man ihn sonst bei Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen zu sehen bekommt. Auf der Pleura, der Nierenoberfläche und in der Placenta waren zahlreiche punktförmige Hämorrhagien vorhanden. In allen diesen Fällen wurden in den hämorrhagischen Herden selbst reichliche Milzbrandbacillen angetroffen, und in der Nähe dieser Herde waren die Gefässe besonders reichlich mit Bacillen angefüllt. Wenn sich auch die Invasionsstelle für die Fötus in den fötalen Placentae in diesem Falle nicht direkt in den hämorrhagischen Herden wegen der Zerstörung der Zotten daselbst nachweisen liess, so muss man dieselbe doch hierhin verlegen, weil an den in weiterer Entfernung von den hämorrhagischen Stellen gelegenen intacten Zotten trotz zahlreichster Schnitte eine Invasion in das Zottengewebe nicht nachweisbar war. Man ist um so mehr berechtigt, die Invasion beider Fötus mit diesen placentaren Blutungen in Verbindung zu bringen, als bei den negativen Ergebnissen der früheren Versuche hinsichtlich der fötalen Infection derartige Blutungen, wenigstens nachweislich, in der Placenta fehlten. Der Uebergang auf den Fötus selbst liess sich in diesem Falle nach allen drei angewandten Untersuchungsmethoden zeigen: mikroskopisch, durch Kultur sowie durch Thierimpfung.

Der eben erörterte Fall schliesst sich in seinen wesentlichen Punkten ganz den bereits oben kurz erwähnten Angaben von Malvoz an. Dieser fand bei seinen, in Bezug auf fötale Infection positiveren Versuchsergebnissen bei Meerschweinchen, in der Placenta der inficirten Thiere sehr zahlreiche, mit blossen Augen noch besser mit schwacher Vergrösserung sichtbare hämorrhagische Punkte innerhalb der septaartigen Fortsätze der Decidua zwischen den Cotyledonen. Hier konnte er in Schnittpräparaten im Lumen der mütterlichen Gefässe fast immer sehr zahlreiche dichtgedrängte Bacillen nachweisen; aber auch im Lumen fötaler Placentargefässe gelang ihm hier der Nachweis von Milzbrandbacillen, wenn auch nur in spärlicher Menge. Mit diesen hämorrhagischen Läsionen in der Placenta der Meerschweinchen coincidiren nun bei Malvoz in auffallender Weise einerseits die positiveren Resultate der Kulturen, indem ungefähr die Hälfte der fötalen Aussaaten zu Milzbrandkolonien auf-

ging, andererseits der mikroskopische Nachweis von vereinzelten Bacillen in den Schnittpräparaten aus den fötalen Lebern. Das mikroskopische Ergebniss sowohl als das Ergebniss der Kulturen war also bei Meerschweinchen in den Fällen von Malvoz ein wesentlich anderes als bei Kaninchen (s. o.), bei denen er derartige Hämorrhagien in der Placenta niemals gesehen hatte. Nach Malvoz erklären diese durch die Hämorrhagien gesetzten Destructionen der Placenta sehr gut den Uebergang der Bacillen zum Fötus.

Lubarsch („Ueber die intrauterine Uebertragung pathogener Bacterien". Virchow's Archiv. Bd. 124, S. 47) hat in einem Fall (12) bei einem mit Milzbrand inficirten Kaninchen Blutungen in den Placentae der vier Embryonen in ausgedehnter Weise gefunden. Mikroskopisch liessen sich bereits in einfachen Quetschpräparaten aus der Leber eines hierhin gehörigen Embryo sehr viel Milzbrandbacillen nachweisen. In gleicher Weise lieferte die Aussaat mit fötalen Organstücken der vier Embryonen in diesem Falle ein sehr ergiebiges Wachsthum von Milzbrandkolonien.

Bei der Wichtigkeit der hier in Rede stehenden Frage möchte ich hier nur ganz kurz noch hinzufügen, dass auch für andere pathogene Organismen ganz in der von uns für Milzbrand früher angenommenen Weise theils die Vermuthung ausgesprochen, theils der Nachweis geliefert ist, dass pathologische Veränderungen der Placenta, speciell Blutungen, den Uebergang vermitteln.

So sagt Eberth am Schlusse einer Mittheilung über den gelungenen Nachweis von Typhusbacillen in einem etwa fünfmonatlichen Fötus einer typhuskranken Patientin, dass er es für sehr wahrscheinlich hält, „dass erst infolge von Circulationsstörungen in der Placenta, besonders durch Blutungen, der Uebergang der Bacillen auf den kindlichen Körper ermöglicht wird." Er hält diese Annahme für sehr wahrscheinlich, wiewohl er in seinem Falle keine Placentarblutungen beobachtet hat. (S. Fortschritte der Medizin. 1889, S. 168.)

Denselben Schluss ziehen Eugen Fränkel, Kiderlen, Simmonds aus ihren in Bezug auf den Uebergang des Typhusbacillus beim Menschen stets negativen Resultaten.· „Allerdings handelte es sich in allen diesen Fällen constant um normale Placenten", sodass Simmonds und Fränkel in einer früheren Arbeit bereits die Vermuthung aussprechen, dass gerade „durch die Existenz pathologischer Veränderungen des Placentargewebes Zustände geschaffen werden, welche den Uebertritt von Mikroorganismen von der Mutter auf den Fötus gestatten." (S. Fortschritte der Medizin. 1889, S. 646.) In dieser Beziehung theilt Fränkel nun l. c. eine sehr bemerkenswerthe experimentelle Beobachtung mit Typhusbacillen mit, die dieser Ver-

muthung eine thatsächliche Stütze verleiht. Er hatte einem trächtigen Meerschweinchen eine in concentrirter Kochsalzlösung aufgeschwemmte Kartoffelkultur des Typhusbacillus subcutan am Rücken injicirt. Das Meerschweinchen starb drei Tage nach der Injection und enthielt in dem einen Horn des Uterus einen 2 cm langen Fötus. Die zugehörige Placenta in ihrem fötalen Theile ist diffus hämorrhagisch infarcirt. Placenta und Fötus wurden vermittelst des Plattenverfahrens bacteriologisch untersucht; in den Gelatineplatten entwickelten sich in grosser Zahl Kolonien des Typhusbacillus. „Hier lagen also Circulationsstörungen in der Placenta vor, welche zu ausgedehnten Zertrümmerungen des Placentargewebes Anlass gegeben und so offenbar Bedingungen geschaffen haben, die den Uebertritt der in den Körper des Mutterthieres importirten Typhusbacillen auf den Fötus gestatteten." (l. c. S. 647.) Auf einen von denselben Autoren berichteten Fall des Ueberganges von Micrococcen von der Mutter auf den Fötus bei dem Bestehen zahlreicher capillarer Hämorrhagien im Placentargewebe kommen wir noch zurück.

Ich möchte hier schliesslich nur noch eine ebenfalls für die Bedeutung der placentaren Blutungen sprechende Beobachtung von Malvoz bei der Hühnercholera hervorheben. (l. c. p. 42.) Ein mit Hühnercholera geimpftes trächtiges Kaninchen starb 17 Stunden nach der Impfung. Acht Kulturen mit fötalen Leberstücken gingen sämmtlich auf. Ein hämorrhagischer Herd, in der Nähe der fötalen Placenta gelegen, erklärt nach Malvoz die fötale Infection.

Die vorstehenden Angaben beziehen sich also auf den seit meiner Veröffentlichung sehr vielfach erörterten Punkt, inwieweit pathologische Veränderungen der Placenta und speciell Blutungen für den Uebergang der Milzbrandbacillen in die fötale Circulation in Anspruch zu nehmen sind. Ich glaube, auf Grund des mitgetheilten Materials, an der Bedeutung der placentaren Blutung als eines der Momente, die die fötale Infection vermitteln, festhalten zu müssen und ich kann um so weniger den z. B. noch neuerdings von Lubarsch l. c. angestellten mehrfachen Betrachtungen gegen die Bedeutung der Blutungen in dem von mir gebrauchten Sinne beistimmen, als er seine Erörterungen doch auch schliesslich damit endet, dass er das Auftreten von Blutungen durchaus nicht für irrelevant hält, und dass in den beiden einzigen Fällen, in denen die Fötus grössere Mengen von Milzbrandbacillen enthielten, theils spontan entstandene, theils künstlich erzeugte Blutungen vorhanden waren. „Ich glaube daher wohl, dass placentare Blutungen den Uebergang der Bacillen wesentlich unterstützen und begünstigen

können, vorausgesetzt, dass die sonstigen noch näher zu erörternden Bedingungen des Ueberganges vorhanden sind" l. c. S. 60. Die wesentlichste dieser sonstigen Bedingungen, eine genügende Ansammlung und Vermehruug der Bacillen, ist aber an den Stellen, wo es zu circumscripten Blutungen in Folge von Milzbrand kommt, meiner Erfahrung nach fast immer vorhanden. An diesen Stellen sind die Gefässe meist mit Bacillen prall verstopft, und unter dem Druck der sich lebhaft vermehrenden Bacillen kommt es eben dann zur Zerreissung einzelner Capillaren und zum Austritt von Blut und reichlichen Bacillen; die ausgetretenen Bacillen wachsen alsdann nicht selten local zu langen verfilzten Fäden aus. So liegen die Verhältnisse in den Nierenglomerulis, den Darmzotten, der Magenschleimhaut und auch in der Placenta, falls hier Blutungen zu Stande kommen. Lubarsch selbst giebt an, dass bei einem Kaninchen mit multiplen Blutungen in der Placenta in den Blutungsherden die Bacillen auf ganz kolossale Weise gewuchert, vielfach zu langen Fäden ausgewachsen waren. — Malvoz fand in seinen kleinen hämorrhagischen Herden oft Milzbrandbacillen in Kettenform, welche letztere auf eine Vermehrung der Bacillen am Ort der Läsion selbst hinweist.

Nach allen diesen Auseinandersetzungen wird man also Blutungen im Placentargewebe als eine der pathologischen Veränderungen der Placenta, die den Uebergang der Bacillen von der Mutter auf den Fötus vermitteln, wie wir das bereits bei der ersten Mittheilung angegeben, gelten lassen müssen.

Eine andere Frage aber, die mich später mehrfach beschäftigt hat, war nun die, ob bei allen „beliebigen" Blutungen, wie solche ja im Verlaufe der Schwangerschaft in Folge von Circulationsstörungen oder Erschütterungen der Placenta durch Stoss, Fall etc. gelegentlich vorkommen, die Gefahr der fötalen Infection mit Milzbrand eine gleiche ist, oder ob diese Gefahr wesentlich an bestimmte Blutungen geknüpft erscheint. Ich habe zu dem Zweck bei mit Milzbrand inficirten Meerschweinchen künstlich Gewebslaesionen und Blutungen in der Placenta veranlasst, theils durch Quetschung der leicht zu fassenden Placentae, theils, nach vorangehender Oeffnung der Bauchhöhle, durch Hindurchziehen von dünnen Fäden durch die Placenta. Nach diesen Eingriffen in die Placenta abortirten manche Thiere sehr schnell, eine Reihe von Thieren aber ertrug merkwürdigerweise selbst das Hindurchziehen von Fäden, ohne zu abortiren. Die Mütter blieben in diesen Fällen nach der Impfung von Milzbrand die bei meinem Material gewöhnliche Zeit von 2—3 Tagen am Leben und gingen dann an exquisitem Milzbrand zu Grunde,

während ihre Fötus keine Spur von etwa früher eingetretenem Tode zeigten.

Im Ganzen sind nach diesen Methoden im Mai, Juli und Oktober 1889 6 trächtige Meerschweinchen behandelt worden. Von den 16 Fötus dieser Meerschweinchen wurden in 6 Placentae durch Compression, in 3 Placentae durch Einziehen von Fäden mehr oder weniger grosse Blutungen producirt, wie die Sektion zeigte; die Placentae der anderen 7 Fötus wurden der Controle wegen nicht verletzt.

Das Ergebniss aller dieser Versuche mit künstlichen Blutungen ging dahin, dass in keinem Falle bei den 16 Fötus eine Milzbrandinfection erfolgt ist, wie sich übereinstimmend aus Kultur, Thierimpfung und ausgedehntester mikroskopischer Untersuchung der fötalen Organe ergab. Es ging also aus diesen Versuchen einerseits wiederum hervor, wie selten der Uebergang von Milzbrandbacillen überhaupt stattfindet, andererseits aber in Bezug auf unsere vorliegende Frage, dass die Gefahr der fötalen Infection bei „beliebigen" Blutungen keine besonders grosse ist. Diese Gefahr schliesst sich wesentlich nur an solche Blutungen an, die durch den Gefäss-schädigenden Einfluss der Milzbrandbacillen selbst hervorgerufen werden. Das meist multiple Auftreten dieser Blutungen, daher ihr öfteres Vorkommen an der Grenze zwischen placenta materna und foetalis, das Vorhandensein zahlreicher Bacillen an der Stelle der Blutungen selbst, ihre Weiterwucherung in den hämorrhagischen Herden bergen den Grund der höheren Gefahr für den Fötus bei derartigen Blutungen gegenüber den hier producirten traumatischen Blutungen in sich. Es scheint mir daher auch nicht besonders wunderbar und gegen die Bedeutung der Blutungen in meinem Sinne überhaupt zu sprechen, wenn Lubarsch bei ähnlichen etwa gleichzeitig angestellten Versuchen in einem Falle (33) trotz des Vorhandenseins einer traumatischen Placentarblutung den Uebergang von Bacillen nicht constatiren konnte. Dass solche Blutungen in Folge von Verletzungen bei günstiger Lage und bei der gleichzeitigen Gegenwart von Bacillen ja auch die Infection erleichtern können, ist selbstverständlich; sie stehen aber an Dignität für die Infection des Fötus hinter obigen circumscripten Blutungen in Folge von Bacillenwucherungen zurück.

Wenn wir nun so auch der Ansicht sind, dass die genannten Hämorrhagien für die fötale Infection beim Milzbrand von Bedeutung sind, so haben wir doch keineswegs in der damaligen Mittheilung placentare Blutungen als die einzige pathologische Ursache für den Uebergang der Bacillen angesprochen, im Gegentheil auf andere pathologische Veränderungen l. c. S. 43 hingewiesen. In letzterer

Beziehung haben uns nun besonders die neuerdings von Birch-Hirschfeld mitgetheilten Versuche darüber Aufschluss gegeben, dass auch ohne gröbere mechanische Zerstörungen, wie Ruptur mütterlicher Gefässe (Blutungen), Zerreissung der Chorionzotten, bei reichlicher Entwicklung von Milzbrandbacillen in der Placenta ein förmliches Durchwachsen der Bacterien in den fötalen Theil hinein stattfinden kann. Der Durchtritt der Bacillen erfolgt aber auch hier nicht ohne Weiteres durch die gesunde Placenta, sondern „dieses Durchwachsen wird durch Alteration der die Wand der Bluträume bildenden Gewebe und wahrscheinlich auch durch Läsionen des Zottenepithels, hervorgerufen durch die schädigende Einwirkung der Bacillenwucherung, vorbereitet und erleichtert." (S. Birch-Hirschfeld l. c. S. 418). Besonderes für die Ziegenplacenta wird mehrfach auf die Zerstörung des Chorionepithels — es fanden sich hier an Stelle des Epithels unregelmässige, kernlose Ballen und Schollen vor — hingewiesen, sowie auf die weitere Thatsache, dass in solchen Placentae, in denen ähnliche Epithelveränderungen nicht erkennbar waren, auch in den fötalen Zotten Bacillen nicht auffindbar gewesen sind. Allerdings werden bei manchen Thierarten diese den Uebertritt vorbereitenden Läsionen des Gewebes in Folge des anatomischen Baues der Placenta nur sehr mässige zu sein brauchen; so z. B. beim Kaninchen, bei dem nach Birch-Hirschfeld durch das Angrenzen epithelloser gefässhaltiger Chorionfortsätze („Haftwurzeln") an mit mütterlichem Blut erfüllte intracelluläre Hohlräume den Uebergang begünstigende und namentlich das Hineinwachsen der Bacillen in das Chorion erleichternde Verhältnisse vorliegen.

Jedenfalls gestattet auch nach den Versuchen von Birch-Hirschfeld, wie wir das früher auf Grund eigener Untersuchungen angenommen, die gesunde Placenta weder für fein vertheilte, nicht vermehrungsfähige Fremdkörper noch für Mikroorganismen ohne Weiteres den Durchtritt in die fötalen Blutwege.

Wenn man schliesslich die Summe aus allen Beobachtungen über die fötale Infection mit Milzbrand zieht seit Brauell, der zuerst vor über 30 Jahren („Weitere Mittheilungen über Milzbrand und Milzbrandblut." Virchow's Archiv. 1858, Bd. XIV, S. 432) über diesen Gegenstand Angaben machte, bis zu den jüngsten Untersuchungen, so wird man auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials bei den verschiedensten Thierarten auch heute noch berechtigt sein, die Fälle von nachgewiesenem Uebergang des Milzbrandbacillus auf den Fötus, wenn auch nicht als ganz so selten, wie früher, so doch immerhin als Ausnahmefälle anzusehen. Für den Menschen liegt

eine gesicherte Beobachtung fötaler Infection mit Milzbrand durch placentare Uebertragung bisher überhaupt nicht vor.

II. Eine weitere Reihe von Untersuchungen, die ich vor längerer Zeit angestellt habe, beschäftigte sich mit der Frage, wie es sich mit dem Uebergang der häufigsten Eiter-erzeugenden Bakterienart, des Staphylococcus pyogenes aureus verhält. Die Frage der placentaren Infection gerade mit den Eiter producirenden Organismen erscheint von besonderer Wichtigkeit, da entzündliche und eitrige Zustände im fötalen Körper zweifellos in ähnlicher Weise vorkommen, wie extrauterin, und solche fast an allen fötalen Organen theils in Gestalt frischer, theils abgelaufener Entzündungen beobachtet sind.

Soweit mir bekannt ist der Staphylococcus pyogenes aureus, also das gewöhnlichste Eiter-Mikrobion, in Bezug auf diese Frage bisher einer experimentellen Prüfung nicht unterzogen worden. Ich lasse zunächst die Versuche hier kurz folgen.

1. Versuch. Am 14. Dezember 1889 Mittags 12 Uhr wird ein hochträchtiges Kaninchen mit $1^1/_2$ Prav. Spritzen einer ziemlich trüben, durch ein ausgeglühtes Drahtnetz filtrirten Staphylococcus-Aufschwemmung in sterilisirtem Wasser in die Vena jugularis externa injicirt. Die Staphylococcus-Kultur ist eine fötale; sie stammt in 2. Generation von der fötalen Leber eines anderen Versuches ab und ist 7 Tage alt. Tod etwa 40 Stunden nach der Injection.

Sektionsbefund: Beide Nieren etwas vergrössert; auf der Oberfläche jeder Niere durch die Kapsel hindurchscheinend und deutlich prominirend 8 über stecknadelkopfgrosse gelblich-weisse Herde, die von einem rothen Hof umgeben sind. Beim Einschneiden in diese Herde sieht man, dass dieselben nicht rund sind, sondern sich etwas keilförmig in die Rinde hineinerstrecken. Auf dem Durchschnitt der Nieren erkennt man in der Rinde noch mehrfach gelbweisse rundliche Herde, während in der Marksubstanz jeder Niere ziemlich zahlreiche gelbweisse dem Verlauf der geraden Harnkanälchen entsprechende bis zu der Papillenspitze hinreichende strichförmige Herde hervortreten. Leber stark blutreich; Acini mehrfach an ihrer Peripherie weisslichgelb verfärbt.

Mikroskopische Untersuchung der mütterlichen Organe: Der Nachweis zahlloser Coccen in den erkrankten Stellen der Marksubstanz der Niere gelingt sehr leicht an gefärbten Deckglas-Präparaten.

Kulturen mit den mütterlichen Organen: Eine Agarkultur mit der gelbweissen Masse aus der Marksubstanz der Niere zeigt bereits am 2. Tage ausschliesslich Entwicklung von St. aureus; eine Plattenkultur auf Gelatine mit der mütterlichen Leber zeigt am 5. Tage zahlreiche charakteristische orangegelbe Kolonien, die sich auch bei Weiterimpfung auf Kartoffel und Milch als St. aureus herausstellen.

Das Kaninchen hat 5 Fötus, die aber nicht alle gleichzeitig zur Welt kommen; 3 Fötus waren bereits 22 Stunden nach der Impfung geworfen, während die beiden andern Fötus IV und V nicht vor dem erst 40 Stunden nach der Infection erfolgenden Tode der Mutter zur Welt gelangen. Ich bemerke hier besonders, dass die letzteren Fötus keinerlei Zeichen eines etwa früher erfolgten intrauterinen Todes an sich trugen.

Kulturen mit fötalen Organstücken von Fötus I, II, III: Grosse Leberstücke von einem jeden dieser Fötus werden unter allen Kautelen zerquetscht, was

bei dem weichen Zustande der fötalen Leber sehr schnell und leicht geschieht, und von jeder Leber je eine Plattenkultur auf Leim und auf Agar mit sehr reichlichem Material angelegt. Das Resultat ist, dass in keiner von diesen 6 Platten eine Entwicklung von St. aureus innerhalb einer zehntägigen Beobachtungszeit zu Stande gekommen ist.

Kulturen von Fötus IV und V, die also 40 Stunden nach der Infection der Mutter gewonnen sind, werden ganz in derselben Weise mit grossen zerquetschten Leberstücken angelegt wie bei dem vorigen Fötus und zwar von Fötus IV und V je eine Plattenkultur auf Gelatine. Das Resultat ist für Fötus IV, dass 3 Tage nach der Aussaat in der Gelatineplatte sich zahlreiche Kolonien entwickelt haben, die am 4. Tage gelb erscheinen und die Gelatine in ihrer Umgebung verflüssigen. Weitere Abimpfungen von dieser Platte auf Agar, Kartoffeln und Milch zeigen sämmtlich die für St. aureus charakteristischen Erscheinungen.

Mikroskopische Untersuchung der Leber von Fötus IV ergiebt fast in jedem Schnitt der nach Gram behandelten Präparate Coccen einzeln und in kleinen Häufchen, meist intravasculär gelegen.

Thierimpfung: Mit einer von der Gelatineplatte dieses Fötus IV abstammenden Agarkultur im Reagensglas wird das trächtige Kaninchen vom Versuch 2 (s. u.) in die vena jugularis injicirt. Dasselbe geht zu Grunde und zeigt bei der Sektion die charakteristischen Nierenherde, aus denen sich wiederum St. aureus leicht heranzüchten lässt.

Fötus V ergiebt in der Plattenkultur auf Leim nur vereinzelte Kolonien von St. aureus, die ebenfalls bei Weiterimpfung auf andere Nährböden die charakteristischen Merkmale zeigen.

2. Versuch. Am 16. Januar 1890 Mittags 12 Uhr bekommt ein trächtiges Kaninchen $1\frac{1}{2}$ Prav. Spritzen einer milchig getrübten Staphylococcus-Aufschwemmung in die vena jugularis ext. injicirt. Die verwandte Staphylococcus-Kultur ist ebenfalls eine fötale. Sie stammt in 3. Generation von der Leber des Fötus IV. Versuch 1 ab. Sie ist durch fortgesetzte Ueberimpfung auf Agar gewonnen. Die hier zur Injection verwandte Kultur ist 5 Tage alt.

Kaninchen, moribund, wird 54 Stunden nach der Infection getödtet.

Sektionsbefund: In beiden Nieren sehr zahlreiche über die Oberfläche prominirende weissgelbe und graue Herde, zum Theil isolirt stehend, zum Theil gruppenweise angeordnet, öfter auch confluirend. Beim Durchschnitt sowohl in der Rinde als in der Marksubstanz bis zu den Papillen hinreichende grauweisse rundliche und strichförmige dem Verlaufe der graden Harnkanälchen entsprechende Herde, die sowohl an der Oberfläche als in der Nierensubstanz fast sämmtlich durch eine stark hyperämische Zone begrenzt sind. Leber blutreich, makroskopisch sonst unverändert.

Mikroskopische Untersuchung der mütterlichen Nieren ergiebt, dass die Veränderungen in denselben abhängig sind von der Gegenwart zahlloser Coccen, die sich sehr leicht an allen Herden in Deckglaspräparaten nachweisen lassen. An Schnittpräparaten erkennt man pralle Ausfüllung zahlreicher Glomeruli und intertubulärer Capillaren mit Mikrococcen. Kernfärbung der Zellen im Bereiche der Mikrococcenherde nur noch zum kleineren Theile möglich. In der Umgebung der Herde beginnende zellige Infiltration. Kulturen mit der mütterlichen Niere sowie mit der Leber ergeben die Entwicklung von Staphylococcus aureus.

Das Kaninchen hat 4 Fötus, die ebenso wie bei Versuch 1 nicht alle gleichzeitig zur Welt kommen; es wird nämlich geworfen: Fötus I 40 Stunden, Fötus II 46 Stunden nach der Infection, während Fötus III und IV sich bis zu dem 54 Stunden nach der Infection erfolgenden Tode der Mutter im Uterus

befinden. Ich hebe hier ebenfalls hervor, dass ebenso wie im vorigen Versuch, keiner der letztern Fötus Zeichen früheren intrauterinen Todes zeigte.

Kulturen mit sehr reichlichem Material aus den fötalen Lebern:

Fötus I: Eine Gelatineplatte ohne Entwicklung; auf einer Agarplatte wachsen 3 Kolonien von Staphylococcus aureus.

Fötus II: 2 Gelatineplatten, 2 Agarplatten, 1 Agarkultur im Reagensglas. Resultat: In den 4 Plattenkulturen keine Entwicklung; nur im Reagensglas am 3. Tage Entwicklung eines beschränkten goldgelben Rasens im Impfstrich, der sich auch bei Weiterimpfung auf Leim und Kartoffeln als St. aureus documentirt.

Fötus III: 2 Gelatineplatten; keine Entwickelung von St. aureus; in einer Agarplatte innerhalb der nächsten 3 Tage Entwickelung von 8 Staphylococcus-Kolonien, die auch bei Weiterimpfung auf Leim und Kartoffeln sich als aureus herausstellen.

Fötus IV: 2 Plattenkulturen; eine Agarplatte, eine Leimplatte. Resultat: Am 3. Tage zeigten sich auf der Agarplatte unzählbare kleinere und grössere goldgelbe Kolonien, die bei vielfachen Weiterimpfungen auf Kartoffeln, Leim und Agar alle charakteristischen Merkmale von St. aureus zeigen. — Auch auf der Leimplatte sind bereits am 3. Tage nach der Impfung sehr zahlreiche gelbe Kolonien mit verflüssigtem Hof vorhanden, die ebenfalls bei Weiterimpfung die Merkmale des St. aureus geben.

Mikroskopische Untersuchung der Leber vom Fötus IV ergiebt in Schnittpräparaten nach Gram fast in jedem Schnitt Coccen in Doppelform und in kleinen Häufchen, zu 10—20 sichtbar und meist intravasculär gelegen.

Thierimpfung: Mit einer von der Agarplatte abstammenden St.-Kultur wird ein junges Kaninchen in die Vena jugularis injicirt ($1^1/_2$ Prav. Spritzen). Tod des Thieres nach 2 Tagen; in den Nieren eine grössere Anzahl der charakteristischen miliaren necrotischen Herde, aus denen wieder St. aureus herangezüchtet wird.

In der zu Fötus IV gehörigen Placenta sind 4 weissgelbliche stecknadelkofgrosse Herde sichtbar, von demselben Aussehen wie die Nierenherde; in diesen Herden lassen sich ziemlich reichliche Coccen nachweisen. Partikelchen von diesen Placentarstellen geimpft auf eine Leimplatte, eine Agarplatte und ein schräg gestelltes Agarröhrchen ergaben in allen 3 Kulturen bereits am 3. Tage nach der Impfung goldgelbe Kolonien, die bei Weiterimpfung auf Kartoffeln und Milch sich als St. aureus herausstellen.

3. Versuch. Am 12. Mai 1890 bekommt ein trächtiges Kaninchen 2 Prav. Spritzen voll von einer milchig getrübten Staphylococcus-Aufschwemmung in die Vena jugularis ext. injicirt. Der St. ist wiederholt auf Agar abgeimpft, aber seit langer Zeit durch kein Thier hindurchgegangen.

Tod 31 Stunden nach der Infection.

Sektionsbefund: An der Oberfläche der Nieren die mehrfach beschriebenen necrotischen Herde; auf dem Durchschnitt die strichförmigen weissgelblichen Infarcte in der Rinde und Marksubstanz.

Mikroskopische Untersuchung der mütterlichen Nieren zeigt in den Herden haufenweise Coccen.

Kulturen aus den Niereninfarcten sowie aus der Leber ergeben auf schräg erstarrtem Agar (Nieren) am 3. Tage einen breiten orangegelben Rasen, auf Leim- und Agar-Platten (Leber) sehr zahlreiche orangegelbe charakteristische Kolonien, ebenfalls am 3.—4. Tage.

Das Kaninchen hat 6 Fötus: Fötus I wird in der Nacht etwa 14—16 Stunden nach der Infection geworfen; die 5 anderen Fötus bleiben im Uterus bis zum Tode des Thieres.

Kulturen mit sehr reichlichem Material aus den fötalen Lebern: Von jedem Fötus wird je eine Plattenkultur mit Agar und mit Gelatine angelegt. Das Resultat ist folgendes: Fötus I: in beiden Platten keine Entwicklung. Fötus II: auf der Gelatineplatte wächst eine St. aureus-Kolonie aus einem eingesäten Leberstückchen heraus, die Agarplatte bleibt frei. Fötus III: auf der Agarplatte eine St. aureus-Kolonie, die sich auch bei weiterer Uebertragung auf andere Nährböden als solche documentirt; Gelatineplatte frei. Fötus IV: auf der Agarplatte 4 Kolonien von St. aureus, Gelatineplatte frei. Fötus V und VI: ohne Entwicklung von St. Kolonien.

In den vorstehenden Versuchen sind also drei trächtige Kaninchen intravenös mit Aufschwemmung von Staphylococcus-Kulturen inficirt worden. Diese drei Kaninchen sind nach der Injection zu Grunde gegangen und zeigten übereinstimmend in den Nieren die bekannten herdförmigen Veränderungen in Gestalt von grauweissen runden über die Nierenoberfläche prominirenden Knötchen oder gelblich-weissen strichförmigen Infarcten. In diesen Herden liessen sich jedesmal mikroskopisch und durch Kultur Staphylococcen in grosser Menge nachweisen. Zeitdauer vom Beginn der Infection bis zum Tode der Thiere war 31, 40 und 54 Stunden.

Diese drei Mutterthiere hatten 15 Fötus, die das Material für die Untersuchung der Frage von der fötalen Infection mit Staphylococcus aureus hergaben. Die Beobachtung, dass nach Infection von Staphylococcen in die Blutbahn diese sowohl im Blute als in den Organen öfter nur durch das Kulturverfahren nachweisbar sind, war die Veranlassung, dass bei dieser Versuchsreihe die fötalen Organe vorwiegend durch die Kulturmethode geprüft wurden. Die Aussaaten wurden dabei mit sehr ausgiebigem Material vorgenommen. Entsprechend der sich immer mehr herausstellenden Thatsache, dass bei der placentaren Infection mit verschiedenartigen Organismen in erster Linie immer die fötale Leber getroffen wird, wurden jedesmal die Leber zu den Kulturversuchen verwendet. Es ergab sich nun bei den Kulturversuchen mit der fötalen Leber nach Injection von Staphylococcus aureus die bemerkenswerthe Thatsache, dass, gegenüber den Milzbrandversuchen, ein auffallend häufiger Uebergang constatirt werden konnte. Unter 15 Fötus sind 9 mal positive, 6 mal negative Kulturergebnisse zu verzeichnen gewesen. Allerdings fanden sich bei den einzelnen Versuchsthieren die erheblichsten Unterschiede in der Anzahl der zur Entwickelung gelangten Kolonien. Wir haben Fälle gesehen, in denen die Entwickelung in der fötalen Leber fast ebenso reich war als in der mütterlichen Leber und gerade diese Fälle muss ich für ganz besonders beweisende für den Uebergang halten.

Der bemerkenswertheste hierher gehörige Fall ist Versuch 2, Fötus IV. Hier waren am dritten Tage nach der Aussaat

mit fötalem Material der Leber beide Plattenkulturen, sowohl die Gelatine- als die Agarplatte, besäet mit unzählbaren kleineren und grösseren Kolonien, welche bei vielfachen Weiterimpfungen auf Leim, Kartoffeln, Agar alle charakteristischen Merkmale von Staphylococcus aureus zeigten. Annähernd dasselbe Ergebniss lieferte Versuch 1, Fötus IV, bei dem, wenn auch nicht so reichlich wie in dem vorigen Fall, so doch ebenfalls in sehr erheblicher Menge in einer Plattenkultur der fötalen Leber 3 Tage nach der Aussaat Staphylococcus-Kulturen zur Entwickelung gelangten.

Entsprechend dem reichen Kulturergebniss lieferte auch die mikroskopische Untersuchung der fötalen Leber in diesen beiden Fällen ein positives Resultat. In Schnittpräparaten, die nach Gram gefärbt waren, gelang es mehrfach, Coccen einzeln und in kleineren Häufchen, meist intravasculär, nachzuweisen.

Zur weiteren Controle der durch die Kultur und die mikroskopische Untersuchung gewonnenen Resultate wurden nun in diesen beiden Fällen auch Thierimpfungen mit Kulturen vorgenommen, die aus den fötalen Plattenkulturen durch Weiterimpfung gewonnen waren. Beide geimpfte Kaninchen sind 2 Tage nach der Injection von 1 ½ Prav. Spritzen der Staphylococcus-Aufschwemmung in die vena jugularis todt und zeigen bei der Section die mehrfach beschriebenen, unter dem Einflusse der Staphylococcus-Kolonien in der Niere auftretenden necrotischen Herde.

Es hatte also in diesen beiden Fällen, in denen die Kulturmethode den Beweis des reichlichsten Ueberganges geliefert hatte, die mikroskopische Untersuchung dieses Resultat bestätigt und die Thierimpfung den ferneren Beweis geliefert, dass die übergegangenen Individuen Staphylococcen waren. Bei anderen Fötus hingegen, darunter auch, was besonders zu bemerken ist, bei Fötus desselben Mutterthieres war den Kulturen zu Folge der Uebergang des Staphylococcus ein sehr spärlicher geblieben, oder fehlte auch nachweislich vollkommen.

Bei diesen differenten Versuchsergebnissen war auch hier wiederum die Frage, ebenso wie bei den Milzbrandversuchen, die, wodurch diese Verschiedenheit der Resultate bedingt ist.

Es stellte sich nun zunächst heraus, dass, je längere Zeit vergangen war zwischen der Infection der Mutter und der Geburt ihrer Jungen, um so günstiger im Allgemeinen die Verhältnisse hinsichtlich der fötalen Infection lagen. Der Nachweis des zeitlichen Einflusses bei diesen Versuchen war gegenüber dem, was ich bei Milzbrand gesehen, deutlich. Es liess sich das besonders gut dadurch nachweisen, dass die Fötus desselben Thieres nicht alle gleich-

zeitig zur Welt kamen, sondern zu verschiedenen Zeiten geworfen wurden. In Versuch 1 sind die drei Fötus, welche schon 22 Stunden nach der Impfung geboren wurden, innerhalb einer 10 tägigen Beobachtungszeit sämmtlich frei von Staphylococcen geblieben, während die beiden Fötus, die erst 40 Stunden nach der Infection zur Welt gelangten, beide nachweislich Staphylococcen in der Leber enthielten, allerdings mit erheblichem Unterschiede in der Zahl der Organismen bei jedem einzelnen Fötus. — Im Versuch 2 sind 2 Fötus 40 resp. 46 Stunden nach der Infection geworfen; beide ergaben nur spärliche Kolonien aus den fötalen Leberkulturen, während Fötus III und IV, die erst 54 Stunden nach der Infection zur Welt kamen, reichlichere Kolonien zeigten, auch hier allerdings wieder mit erheblichem Unterschiede, so zwar, dass die Kultur von Fötus IV fast so reichlich war wie die der mütterlichen Leber, die von Fötus III aber nur acht Kolonien enthielt. — Im Versuch 3 ist ein Fötus etwa 16 Stunden nach der Infection geworfen; das Kulturresultat mit der fötalen Leber war in diesem Falle negativ. Die übrigen 5 Fötus sind 31 Stunden nach der Infection zur Welt gelangt, und es zeigten sich bei der Prüfung in drei fötalen Lebern Staphylococcen nur in ganz vereinzelten Kolonien, entsprechend dem frühzeitigen bereits 31 Stunden nach der Infection erfolgten Tode der Mutter.

Wenn so der zeitliche Einfluss für den Uebergang bei jedem einzelnen Kaninchen nachweislich war, so liess doch der Umstand, dass auch bei Fötus, die zu derselben Zeit geworfen waren, ganz erhebliche Differenzen in Bezug auf die Anzahl der nachweislich übergegangenen Staphylococcen sich constatiren liessen (siehe Vers. 1, Fötus IV uud V; Vers. 2, Fötus III und IV) darauf schliessen, dass dieser zeitliche Einfluss nicht allein maassgebend ist oder vielleicht nur insofern, als er für den Uebergang sonstige günstige Verhältnisse schafft.

Es erhebt sich auch hier wiederum die schon bei den Milzbrandversuchen vielfach discutirte Frage, ob und wie weit pathologische Veränderungen der Placenta beim Uebergang des Staphylococcus in die fötale Circulation in Anspruch zu nehmen sind. In dieser Beziehung verweise ich auf Versuch 2, Fötus IV, in welchem gleichzeitig mit dem bei weitem reichlichsten Uebergang von Staphylococcen in der Placenta 4 weiss-gelbliche stecknadelkopfgrosse Herde vorhanden waren, die dasselbe Aussehen zeigten, wie die Nierenherde. In diesen Placentarherden liessen sich mikroskopisch und durch Kultur Staphylococcen nachweisen.

Wenn somit die besonderen Reichhaltigkeit der Kulturen in diesem Falle mit makroskopisch bereits sichtbaren herdförmigen

Erkrankungen der Placenta coincidirte und für die Abhängigkeit des reichlichen Ueberganges in diesem Falle von den pathologischen Veränderungen der Placenta sprach, so sind wir doch auch hier der Meinung, dass weder nur nekrotische Veränderungen, wie die im obigen Falle im Placentargewebe angetroffenen, noch auch dass so grosse bereits makroskopisch sichtbare Zerstörungen des Placentargewebes, wie hier, nothwendig sind, um den Uebergang zu vermitteln. Jedenfalls haben wir so in die Augen springende Veränderungen in der Placenta in den übrigen Fällen von Uebergang des Staphylococcus nicht gesehen. Im Uebrigen verweisen wir in dieser Beziehung auf das bei Milzbrand bereits Erörterte, müssen aber hervorheben, dass bei dem stark necrotisirend wirkenden und Eiterung erzeugenden Staphylococcus aureus die Gefahr der Gewebsläsion in der Placenta und demzufolge seines Ueberganges auf den Fötus eine grössere sein wird als bei dem Milzbrandbacillus. Das haben auch thatsächlich meine Versuche ergeben.

Auch die andere bei den Milzbrandversuchen behandelte Frage habe ich hier wiederum experimentell erörtert, ob die Gefahr der fötalen Infection mit Staphylococcus aureus bei „beliebigen" Gewebsläsionen eine gleiche ist, oder ob diese Gefahr sich wesentlich nur an solche Gewebsläsionen anschliesst, die durch den gewebsschädigenden Einfluss der Staphylococcen selbst erzeugt werden. Ich habe zu dem Zweck auch hier wiederum bei drei Meerschweinchen und einem Kaninchen theils durch Quetschung der Placentae, theils durch Hindurchstossen feiner Nadeln und Einlegen eines Seidenfadens traumatische Läsionen mit Blutungen künstlich in den Placentae producirt. Das Ergebniss dieser Versuche ging dahin, dass weder ein bemerkenswerth häufigerer noch reichlicherer Uebergang von Staphylococcus aureus nach diesen künstlich producirten Verletzungen der Placentae stattgefunden hat, als z. B. in dem obigen Versuch 2, Fötus IV.

Wir gelangen daher auch hier wie bei den Milzbrandversuchen zu demselben Resultat, dass die Gefahr des Uebertrittes wesentlich an die Gewebsschädigungen geknüpft erscheint, die als Folge der Thätigkeit der Staphylococcen im Placentargewebe auftreten.

Zum Schluss theile ich hier noch einen Fall von Eug. Fraenkel und Kiderlen („Zur Lehre vom Uebergang pathogener Mikroorganismen von der Mutter auf den Fötus." Fortschritte der Med. 1889, No. 17) mit, der höchst bemerkenswerth ist, einerseits wegen des nachweislichen Uebergangs von Staphylococcen von der Mutter auf den Fötus auch beim Menschen, andererseits wegen der Thatsache, dass es sich auch in diesem Falle nicht um eine normale,

sondern um eine von zahlreichen punktförmigen Hämorrhagien durchsetzte Placenta handelte. Der Fall selbst betraf eine Gravida, welche in der dritten Woche eines Typhus abdominalis abortirte. Der Tod der Mutter erfolgte durch eine universelle eitrige Peritonitis, als deren Ursache sich ein geplatzter Ovarialabscess ergab. Am Fötus liessen sich keinerlei bemerkenswerthe Veränderungen feststellen, dagegen zeigte die Placenta eine grosse Menge punktförmiger Hämorrhagien. Die mikroskopische Untersuchung der fötalen Organe war negativ, Kulturen hingegen von Agar-Gläschen, die mit fötaler Milz geimpft waren, ergaben im Laufe der nächsten Tage eine Anzahl von Kolonien, welche sich bei Weiterimpfung auf Gelatine, Agar, Milch und Kartoffeln als in jeder Beziehung identisch mit den als Staphylococcus pyogenes albus und flavus bekannten Organismen herausstellten. Die Zahl der dem St. albus entsprechenden Kolonieen überwog. Ein Uebergang von Typhusbacillen auf den Fötus hatte nicht stattgefunden. — Wenn auch in diesem Falle der St. aureus in den fötalen Kulturen fehlt, so handelte es sich doch um den nachweislichen Uebergang seiner allernächsten Angehörigen, besonders des St. albus, und zwar, wie wir noch einmal hervorheben, beim Menschen und durch eine von zahlreichen capillären Hämorrhagien durchsetzte und im Bereiche der letzteren zertrümmerte Placenta.

In den vorstehenden Untersuchungen ist also der Nachweis geliefert, dass der Staphylococcus aureus aus dem mütterlichen Körper auf den Fötus übergeht, und zwar sowohl beim Menschen als beim Thier, und dass, den Versuchen zu Folge, dieser Uebergang verhältnissmässig häufig zu Stande kommt. — Wenn ich Eingangs dieser Mittheilung bemerkte, dass die Frage, ob die Eiter erzeugenden Organismen das placentare Filter durchbrechen, von besonderer Wichtigkeit erscheint angesichts der zweifellos auch im fötalen Körper vorkommenden entzündlichen und eitrigen Vorgänge, so dachte ich hierbei in erster Reihe an die gar nicht seltenen Fälle fötaler Endocarditis. Bekanntlich haben ja die neueren Untersuchungen gezeigt, dass die häufigsten, vielleicht alle Endocarditisformen mycotischer Natur sind. Zu den durch das Experiment sowie durch mikroskopischen Nachweis gesicherten häufigen Erregern der Endocarditis gehört aber der Staphylococcus aureus, wenn derselbe auch nicht als der einzige Erreger der Endocarditis (z. B. Streptococcus pyogenes, Diplococcus Pneumoniae u. s. w.) anzusprechen ist. Durch den hier gelieferten Nachweis des gar nicht seltenen Ueberganges des Staphylococcus aureus in den fötalen Organismus wird vielleicht der Schleier von manchen in ihrer Aetiologie bisher unbekannten Fällen

angeborener Herzfehler gehoben. Die auf placentarem Wege erfolgende Infection des Fötus mit Staphylococcus aureus würde auch die sehr auffallende Thatsache zu erklären im Stande sein, dass die Endocarditis während des Fötallebens vorzugsweise das rechte Herz befällt. Es ergab sich nämlich, dass gerade die fötale Leber, die auch von anderen Organismen in erster Linie bei der fötalen Infection getroffen zu werden pflegt, auch bei unseren Versuchen wiederholt in sehr erheblicher Weise von der Infection getroffen wurde. Bei der weiteren Invasion von der Leber aus in den fötalen Kreislauf würden die Staphylococcen alsdann zunächst das rechte Herz treffen und hier ihre Ansiedelungsstätte finden können. Schliesslich möchte ich in Bezug auf diesen Punkt nur noch bemerken, dass durch die Untersuchung auf Organismen die schwierige Frage zu entscheiden sein dürfte, wieweit in einzelnen Fällen Bildungsfehler oder entzündliche Vorgänge bei der Entstehung des angeborenen Herzfehlers concurriren.

In enger Beziehung zur Frage vom Uebergang der Eiterung erzeugenden Organismen auf den Fötus steht ferner das sogenannte Puerperalfieber der Neugeborenen. Eine Reihe hierher gehöriger Fälle (Weber, Buhl, Orth) ist zweifellos beweiskräftig für eine septische Infection der Frucht auf placentarem Wege. Es sind das solche Fälle, bei denen die Mütter an Puerperalfieber erkrankt waren und die Kinder entweder todt zur Welt kamen oder nach wenigen Stunden starben und bei der Section septische Organveränderungen zeigten; solche Fälle schliessen die Möglichkeit einer extrauterinen Infection aus und berechtigen, die Placenta als Eintrittspforte anzusprechen. Allerdings ist hier zu bemerken, dass, wenn auch Staphylococcen ebenfalls im Stande sind, puerperale Erkrankung zu veranlassen, der häufigste Erreger der puerperalen mütterlicher Infection ein anderes Eitermikrobion, nämlich der Streptococcus pyogenes ist, und dass man dem zu Folge auch bei den septischen Kindern am häufigsten wohl an eine „Streptococcus"-Infection denken muss. Was nun den placentaren Uebergang des letzteren anbetrifft, so sind weitere Experimente zum Nachweis desselben noch erforderlich, allein es ist wohl anzunehmen, dass der Streptococcus pyogenes vermöge seiner necrosirenden und Eiterung erzeugenden Thätigkeit nicht minder im Stande ist, Gewebsläsionen in der Placenta hervorzubringen und dem zu Folge in die fötale Placenta einzudringen, wie der Staphylococcus aureus. Eine gelegentliche Beobachtung von Simone, der nach Infection eines Kaninchens mit einem Pyämie-Streptococcus den letzten aus dem Herzblut eines am Tage nach der Infection geworfenen Fötus züchten konnte, führe ich hier übrigens an als Beweis für den Uebergang des Streptococcus durch

die Placenta in den fötalen Organismus (s. D. Med. Ztg. 1886, No. 35).

Abgesehen von multiplen circumscripten Hautabscessen, die, wie mir von autoritativer kinderärztlicher Seite mitgetheilt wird, bei eben geborenen Kindern gelegentlich vorkommen sollen, sind hier die von verschiedenen Seiten mitgetheilten höchst auffallenden Beobachtungen von Vererbung des acuten Gelenkrheumatismus von der Mutter auf die Frucht hervorzuheben. Cohnheim (Allg. Pathologie 1882, Bd. 1, S. 363) theilt die Obduction von einem wenige Tage alten Kinde mit, bei dem sich in zahlreichen Gelenken eine exquisite Synovitis und eine trübe an Eiterkörperchen sehr reiche Flüssigkeit fand; ausserdem gab es nirgends einen Abscess oder eine Verletzung, dagegen lag die Mutter seit mehreren Wochen an einem schweren acuten Gelenkrheumatismus darnieder. „Wer möchte bei solcher Sachlage entscheiden, ob hier nicht eine intrauterine Infection mit dem Virus der Gelenkentzündung vorliegt?" fügt Cohnheim der Beobachtung hinzu. Auch zwei andere klinisch beobachtete zweifellose Fälle dieser merkwürdigen Vererbung des acuten Gelenkrheumatismus von der Mutter auf das Kind liegen von Schäfer (Berliner Klin. Wochenschr. 1886, S. 79) und von Pocock (Lancet 1882 p. 104) vor, von denen der eine Fall nach wiederholtem Gebrauch von Salicylsäure geheilt wurde. — Der Nachweis vom Durchgang des Staphylococcus aureus von der Mutter auf die Frucht dürfte geeignet sein, diese bisher nicht erklärten Beobachtungen zu deuten, nachdem Guttmann („Zur Aetiologie des acuten Gelenkrheumatismus und seiner Complicationen." Deutsche Medic. Wochenschrift 1886 No. 16) bei einem Falle von schwerem acuten Gelenkrheumatismus in der That den Staphylococcus aureus sowohl in dem serös-fibrinösen Gelenkinhalt als in den sonstigen Localisationen dieses Falles nachgewiesen hat.

Wie lange die in den fötalen Körper eingedrungenen Staphylococcen auch noch für die Vorgänge im postfötalen Leben in Rechnung zu ziehen sind, darüber enthalte ich mich jedes bindenden Urtheils. Allerdings wird von verschiedenen Chirurgen bei der acuten infectiösen Osteomyelitis z. B., also gerade bei der Krankheit, die eine ganz constante Fundstelle des Staphylococcus aureus ist, den Staphylococcen im Organismus eine sehr lange Lebensfähigkeit zugesprochen. Die verschiedenen öfter durch viele Jahre, bis zu 20 und 30 Jahren, von einander getrennten Anfälle von acuter Osteomyelitis bei demselben Individuum werden nicht auf eine neue Infection von aussen zurückgeführt, sondern die Annahme für viel wahrscheinlicher gehalten, dass an den ausgeheilten zuerst entstandenen osteomyelitischen Herden lebensfähige Keime zurückblieben,

die unter uns unbekannten Bedingungen nach langer Zeit plötzlich zu neuer Lebensaction erweckt werden. (Krause, Fortschritte der Medicin. II, 1884, S. 226). Vom Standpunkt unserer Frage aus bemerke ich nur, dass die acute infectiöse Osteomyelitis in der That am häufigsten jugendliche Individuen befällt, und dass, wenn man mit der oben erwähnten Annahme von chirurgischer Seite rechnen will, die Staphylococcen aus der fötalen Zeit auch für die Erklärung späterer Erkrankungen noch Berücksichtigung verdienten. Ich halte aber eine Entscheidung dieser Frage gegenwärtig noch nicht für zulässig, obwohl auch die nachweisliche Widerstandsfähigkeit des künstlich gezüchteten Staphylococcus aureus für obige von chirurgischer Seite gemachte Annahme verwerthet werden könnte.

III. Auf die vielfach erörterte Frage der bacillären Vererbung der Tuberkulose hier näher einzugehen muss ich mir versagen. Ich möchte nur in Bezug auf meine eigenen Erfahrungen ganz kurz daran erinnern, was mehrfach in Vergessenheit gerathen ist, dass ich bereits im Jahre 1886 in Virch. Archiv, Bd. 105, S. 195 über eine Reihe von Versuchen, die sich mit dieser Frage an Kaninchen und Meerschweinchen beschäftigten, Mitteilung gemacht habe. Die Versuche waren damals in doppelter Richtung angestellt. Eine Anzahl von Thieren war bereits trächtig, als dieselben mit tuberkelbacillenhaltigem Material inficirt wurden; hier sollte die Möglichkeit des placentaren Ueberganges gegeben werden. Eine andere Anzahl von Thieren wurde hingegen geimpft, bevor sie trächtig waren, um im letzteren Falle die Möglichkeit einer bacillären Infection des Ovulum und somit einer conceptionellen Tuberkulose zu eröffnen. In dieser Weise wurden damals 42 Fötus vorwiegend von Kaninchen, einzelne von Meerschweinchen gewonnen. Die makroskopische Untersuchung ergab bei keinem Fötus Veränderungen tuberkulöser Natur, auch nicht bei den Fötus, deren Mütter bei der Section sehr exquisite diffuse Miliartuberkulose gezeigt hatten. Eine ausführliche mikroskopische Untersuchung dieser Fötus stand damals noch aus. Diese Untersuchung ist im Laufe der Zeit an Leber, Milz, Nieren, Lungen in eingehender Weise ausgeführt worden und hat bei diesen Fötus in keinem Falle ein positives Resultat ergeben. In den folgenden Jahren, 1887 bis Anfangs 1890, sind nun diese Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen theils in derselben Weise wie angegeben wiederholt, theils modificirt worden. Die Modification bestand in einer Reihe von Versuchen darin, dass zur Verstärkung der Infectionsmöglichkeit der Fötus ausser den Weibchen gleichzeitig auch die Männchen tuberkulös gemacht wurden, und zwar letztere zunächst durch Injection von Tuberkelkultur entweder ins Blut oder ins Peritoneum. Diese tuberkulös inficirten Männchen und Weibchen wurden

nun zusammengebracht und ich habe von diesen beiderseitig tuberkulösen Eltern mehrfach Fötus erhalten. In einer anderen Reihe von Fällen hingegen wurden nur die Männchen tuberkulös gemacht durch Injection von Tuberkelkultur in den Hoden, um so die Frage der erblichen Uebertragung von väterlicher Seite zu studiren. Die letzteren Versuche aus dem Jahre 1887 sind ganz ähnlich denen, über welche Gärtner auf dem letzten Internationalen Congress (Verhandlungen des X. Internationalen Medicinischen Congresses, Berlin 1891, Bd. V, S. 52) Mittheilung gemacht hat. Auch bei dieser Versuchsreihe habe ich einzelne Fötus, die also durch Sperma aus tuberkulösem Hoden erzeugt waren, erhalten. In Bezug auf die letzteren Versuche möchte ich aber bemerken, dass die Zeugungsfähigkeit solcher in den Hoden injicirter Thiere beträchtlich herabgesetzt erscheint, auch dann bereits, wenn noch keinerlei besondere Veränderungen im Hoden fühlbar sind. Ich habe wenigstens wiederholt beobachtet, dass Weibchen von solchen in den Hoden injicirten Männchen begattet nicht trächtig wurden, während sie beim Zusammenbringen mit anderen nicht inficirten Männchen sehr leicht trächtig wurden.

Das Resultat aller meiner bisherigen zahlreichen Versuche ist nun für die bacilläre Erblichkeit, sowohl für die placentare als für die conceptionelle, ungünstig ausgefallen. Ich kann bis jetzt nur von einem Versuche berichten, der für die Uebertragung der Tuberkulose von der Mutter auf den Fötus verwerthbar ist, und zwar für eine solche, auf placentarem Wege. Es handelt sich um ein trächtiges Meerschweinchen mit etwa wallnussgrossen Fötus, das am 24. Dezember 1889 mit einer Tuberkelkultur subcutan geimpft wurde. Am 15. Januar 1890 waren stark geschwollene Inguinaldrüsen fühlbar. Am 20. Januar 1890 wirft das Meerschweinchen zwei völlig ausgetragene Fötus. Die Mutter wird sofort getödtet und ergiebt bei der Section an der Impfstelle einen bohnengrossen käsigen Eiterherd. Inguinaldrüsen stark geschwollen, auf dem Durchschnitt mit käsigen Einsprengungen. Leber stark vergrössert, exquisit tuberkulös, mit gelbgrauen käsigen Herden und grösseren grauen Tuberkeln. Milz stark vergrössert, hart, zahlreichste bis Stecknadelkopfgrosse Tuberkel. Nieren makroskopisch frei; Peritoneum ohne Knötchen. Retroperitonealdrüsen geschwollen, auf dem Durchschnitt mit vielfachen käsigen Einsprengungen, Lungen beiderseits mit reichlichen, stecknadelkopfgrossen Tuberkeln durchsetzt. In allen den genannten Organen zahlreiche Tuberkelbacillen mikroskopisch nachweisbar. — Die Section der beiden Fötus ergiebt makroskopisch in keinem Organ sichtbare Veränderungen, insonders nirgends Tuberkel oder käsige Herde.

Bei der mikroskopischen Untersuchung sind in Schnitten aus fötaler Leber, Lunge, Milz, Niere Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. Von diesen beiden Fötus werden nun unter allen Cautelen je ungefähr die halbe Leber entnommen und mit sterilisirtem Wasser fein verrieben, was bei der weichen Beschaffenheit der fötalen Leber sehr leicht und schnell geschieht. Von dieser Emulsion bekommen zwei junge Meerschweinchen je zwei Pravaz'sche Spritzen voll in die Bauchhöhle injicirt. Das eine der injicirten Meerschweinchen stirbt am 3. Februar 1890, das andere am 10. Februar 1890. — Section des zuerst gestorbenen Meerschweinchens ergiebt folgenden Befund: in der Leber sehr reichliche hyaline Tuberkel, in der Milz ebenfalls reichliche graue durchscheinende Knötchen. Die retroperitonealen Lymphdrüsen geschwollen, zum Theil mit miliaren durchscheinenden, zum Theil mit kleinen käsigen Einsprengungen versehen. In der Lunge nur spärliche Tuberkel, viel spärlicher als in Leber und Milz. Die mikroskopische Untersuchung zeigt an Deckglas-Präparaten sowohl in den Retroperitonealdrüsen als in den Knoten der Milz Tuberkelbacillen. Schnittpräparate aus der Leber ergeben ebenfalls in jedem Schnitte spärliche Tuberkelbacillen innerhalb von Tuberkeln.

Section des zweiten Meerschweinchens: Leber, Milz enthält graue Knötchen, weniger reichlich als bei dem vorigen Meerschweinchen; im Netz dagegen sind in diesem Falle ziemlich zahlreiche miliare Tuberkel sichtbar. Lungen frei. Mikroskopische Untersuchung lässt ebenfalls in den Knötchen der Leber und Milz sowie des Netzes Tuberkelbacillen erkennen.

Der vorstehend genannte Versuch ist also der einzige, bei dem sich, und zwar auf dem Wege der unter allen Cautelen vorgenommenen Thierimpfung, der Nachweis eines Ueberganges von Tuberkelbacillen von der Mutter auf zwei Fötus hatte liefern lassen. Die vorwiegende Betheiligung der Unterleibsorgane bei beiden Thieren spricht gegen eine zufällige Infection. — Wenn so die Vererbung der Tuberkulose in diesem Falle beim Meerschweinchen als gelungen angesehen werden muss, so sind doch alle meine übrigen bisherigen, nach den verschiedensten Methoden angestellten Versuche, wie bereits bemerkt, sämmtlich negativ ausgefallen. In letzterer Beziehung erinnere ich hier nur an die neuerdings von Sanchez-Toledo angestellten zahlreichen und sorgfältigen Uebertragungsversuche von Tuberkulose (65 Fötus, die von 35 inficirten Meerschweinchen herstammten), die sämmtlich, der mikroskropischen Untersuchung, den Kulturen und den Uebertragungen von Organstücken auf Thiere zu Folge, negativ ausgefallen waren. (Expériences sur la transmission de la tuberculose de la mère au foetus. Compt. rend. de la soc. de biologie 1889).

Andererseits hat Gärtner nach seiner jüngsten Mittheilung auf

dem internationalen Congress l. c. positivere Resultate erhalten. Er hat gefunden, dass, wenn auch selten, doch unter ganz besonders günstigen Verhältnissen die Tuberkulose erblich ist. Von 18 Mäusen mit Tuberkulose des Abdomen erhielt er 2 tuberkulöse Junge; von 9 Kanarienvogeleiern — Abdominal-Tuberkulose der Eltern — waren 2 tuberkulös; von 6 trächtigen Kaninchen, denen Tuberkelbacillen in die Ohrvene injicirt waren, warf eines tuberkulöse Junge. — Eine andere Versuchsreihe hingegen mit Weibchen, welche selbst nicht inficirt, von Männchen mit Hodentuberkulose trächtig wurden, ergab auch Gärtner vollkommen negative Resultate. Von 6 so erhaltenen jungen Kaninchen, sowie von 13 jungen Meerschweinchen und 4 unreifen Früchten war kein einziges Junges tuberkulös. Hiernach hält Gärtner also die Uebertragung der Tuberkulose der Mutter auf das Kind für selten; die Uebertragung der Tuberkulose vom Vater auf das Kind für ganz ungemein selten. — Meine Thierversuche sind, also noch ungünstiger als die von Gärtner ausgefallen, sie stimmen indess insofern mit seinen Angaben überein, als der einzige Fall, den ich als positiv zu verzeichnen habe, ebenfalls von einer tuberkulösen Mutter herstammt, während ich eine Vererbung väterlicherseits auch in meinen Versuchen nicht constatiren konnte.

Soviel auszugsweise hinsichtlich meiner im Laufe der Jahre angestellten Impfversuche an Thieren über die Frage der Vererbung der Tuberkulose. Ich möchte nur noch schliesslich kurz einige hierher gehörige Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie mittheilen. Bei den vielfachen Infectionsmöglichkeiten, denen gerade Kinder tuberkulöser Eltern nach ihrer Geburt ausgesetzt sind, werden nur solche Fälle als zweifellos beweiskräftig zur Lösung der Frage von der Vererbung der Tuberkulose gelten dürfen, bei denen die Frucht tuberkulöser Eltern sich bei der Section noch in utero befand, oder todtgeboren wurde, oder wenige Stunden nach der Geburt zu Grunde ging. Ein derartiges Material, das in Bezug auf Sicherheit experimentellen Werth hat, gelangt aber nur ganz ausserordentlich selten in unsere Hände. Ich habe im Laufe der Jahre drei solche Fälle zu untersuchen Gelegenheit gefunden.

Der 1. Fall betrifft eine Gravida im 5. Monat, deren beide Lungen, wie die Sektion ergiebt, sich sehr derb anfühlen und nur noch sehr wenig lufthältiges Gewebe enthalten. Im rechten oberen Lungenlappen finden sich zwei wallnussgrosse Cavernen mit käsig bröcklichem Inhalt und derben schiefrigen Wänden. Das übrige Lungenparenchym der rechten Lunge ist überall dicht durchsetzt, theils von derben schiefrigen Faserzügen theils von zahllosen kleineren und grösseren käsigen Herden. — Auf der Pleura ziemlich zahlreiche miliare käsige Knötchen. Die linke Lunge derb, wenig lufthaltig, zeigt ganz dieselben zahlreichen käsigen Herde und dichten Faserzüge wie die rechte. Die übrigen Organe, die makroskopisch keine für unsere Frage in Betracht kommenden Veränderungen zeigten, übergehe ich hier.

Die Sektion des Fötus ergiebt ausser ziemlich reichlichen Ecchymosen an den unteren Rändern beider Lungen, ausser einer weichen Leber und einem sehr blutreichen weichen Gehirn, keine mit blossem Auge wahrnehmbare Veränderungen, namentlich konnten 'nirgends Knötchen erkannt werden.

Die mikroskopische Untersuchung der mütterlichen Lungen zeigt in jedem Schnitt sehr reichliche Tuberkelbacillen. Leber, Niere, Milz mikroskopisch frei von Tuberkeln und auch frei von Tuberkelbacillen.

Von den fötalen Organen werden sehr zahlreiche Schnitte durch die Leber, Lungen, Milz und Nieren angefertigt, aber in keinem Organe Tuberkel oder Bacillen angetroffen.

Im 2. Fall handelt es sich um eine 22 jährige sehr abgemagerte Person, die schon seit Jahren an Husten leidet und bereits mehrfach Hämoptoe hatte. Klinisch zeigt dieselbe über beiden Lungenspitzen Dämpfung und klingende Rasselgeräusche. Die Patientin ist gravida im 8. Monat. Bei der Sektion finden sich beide Lungen in allen Lappen durchsetzt von zahlreichen hellgrauen miliaren Knötchen und grösseren käsigen Herden. Im rechten oberen Lungenlappen eine hühnereigrosse und 5—6 haselnuss- bis pflaumengrosse Höhlen mit gelbem bröckligen Inhalt und glatten Wänden. Auf der Pleura beider Lungen reichliche graudurchscheinende Miliartuberkel. — Bronchialdrüsen vergrössert und vielfach käsig. Von den anderen Organen erwähne ich hier nur als für unsere Frage von Interesse das Colon, in welchem sich mehrere folliculäre, zum Theil grössere Geschwüre mit Tuberkelentwickelung in der Umgebung vorfinden. Der Uterus über faustgross; in der Uterushöhle spärliche Blutgerinsel; ein etwa wallnussgrosser Placentarrest ist im Uterus zurückgeblieben.

Die mikroskopische Untersuchung des Sputum der Mutter hatte bereits intra vitam sehr zahlreiche Tuberkelbacillen ergeben. Schnitte durch die mütterliche Lunge ergeben ebenfalls sehr zahlreiche Tuberkelbacillen, während Nieren, Leber, Milz frei sowohl von Tuberkeln als von Tuberkelbacillen sind. — Zahlreiche Schnitte durch das im Uterus zurückgebliebene Placentarstück sind in Bezug auf Tuberkel sowohl als in Bezug auf Bacillen völlig negativ ausgefallen. — Der Fötus, dem Ende des 8. Monates entsprechend, ist gut entwickelt. Ausser einigen subpleuralen Ecchymosen keine Veränderungen der Organe wahrnehmbar, namentlich waren trotz genauster Untersuchung weder in den Lungen noch in der Leber, Milz, Niere, Bronchial- oder Mesenterialdrüsen Knötchen auffindbar.

Die mikroskopische Untersuchung der fötalen Leber, Milz, Nieren und Lungen in ausgiebigen und zahlreichen Schnitten ist in Bezug auf Tuberkel oder Tuberkelbacillen völlig negativ ausgefallen. — Von der Leber werden zwei grössere Stücke in aq. sterilisata verrieben und zwei Meerschweinchen in die Bauchhöhle injicirt. Beide Thiere werden dann nach vier Monaten getödtet und geben absolut keine Veränderungen tuberkulöser Natur in den Organen weder makrospisch noch mikroskopisch.

Der 3. Fall betrifft eine 23jährige Arbeiterin, die bereits im 14. Jahre Hämoptoe gehabt hat und seit $1^1/_2$ Jahren an starkem Husten und Nachtschweissen leidet; damals bekam sie auch zum zweiten Male eine starke Lnngenblutung. Mutter und drei Geschwister sind an Lungenschwindsucht gestorben.

Klinisch: rechts oben Dämpfung, bronchiales Athmen mit zahlreichen Rasselgeräuschen. Links oben Dämpfung und rauhes vesiculäres Athmen. — Starker Durchfall. Patientin ist gravida im 8. Monat.

Sektion (Dr. O. Israel): Rechte Lunge enthält nur sehr wenig lufthältiges Parenchym; im Oberlappen ausgedehnte zusammenhängende Höhlen, ebenso mehrere aubeneigrosse im Mittellappen; die Bronchien zwischen den Höhlen gleichmässig

cylindrisch erweitert; das sie umgebende Gewebe mit stark weisslichen Schwielen durchsetzt. Weiter abwärts ist das Lungenparenchym theils mit schiefrigen Faserzügen dicht durchsetzt, theils mit käsigen Hepatisationsherden. Ein grösserer käsiger Hepatisationsherd, etwa hühnereigross, am unteren Rande der Lunge. — Pleura durch feste Adhäsionen mit Thorax verwachsen, vereinzelte submiliare derbe weissliche Knötchen in den zarten gefässreichen Bindegewebsfäden. — Die linke Lunge zeigt im Oberlappen dieselben Verdichtungen wie die, welche fast die gesammte rechte einnehmen; ein Paar nicht über haselnussgrosse Höhlen. Der Unterlappen zeigt nur einige bronchiale und peribronchitische Herde und ist bis auf einen nicht ganz hühnereigrossen Herd katarrhalischer Hepatisation am unteren Rand gut lufthältig und sehr blutreich. Pleura zeigt spärliche Adhäsionen. — Von den übrigen Organen erwähnen wir hier nur noch: Uterus kleinfaustgross, die innere Oberfläche zeigt, der Placentarstelle entsprechend, einzelne Hervorragungen; am Cervix zarte pigmentirte Narben; im Uebrigen die Oberfläche stark geröthet. Im Dünndarm geringfügige amyloide Degeneration der Zotten; im Dickdarm ausgedehnte gereinigte diphterische Geschwüre, weiter abwärts folliculäre, meist confluirte Geschwüre mit geringfügiger Tuberkelbildung in der Umgebung.

Die von mir vorgenommene Sektion des Fötus zeigt, ausser einem reichlichen Blutgehalt der Leber und Milz und ausser punktförmigen Hämorrhagien auf der Pleura keine wahrnehmbaren Veränderungen. Ganz besonders genau wird in den Brust- und Bauchorganen, besonders auch in den Bronchial-, Mesenterial-, Inguinal- und Axillardrüsen nach Knötchen gesucht, doch überall ohne Erfolg.

Die mikroskopische Untersuchung vom Sputum der Mutter vor dem Tode sowie von Lungenschnitten ergiebt zahlreichste Bacillen. — Leber, Milz, Nieren, ebenso wie die Placentarstelle frei von Tuberkel und Tuberkelbacillen. — Die mikroskopische Untersuchung zahlreicher Präparate aus der fötalen Leber, Milz, Niere, Lunge war in Bezug auf den Nachweis von Tuberkelbacillen völlig negativ.

Vorstehend handelt es sich also um drei Fälle von chronischer fast ausschliesslich auf die Lungen beschränkter und hier mit Cavernenbildung einhergehender Tuberkulose, die allerdings mehrfach acute Nachschübe erkennen lässt. Die Fälle entsprechen also, auch ihrem klinischen Verlauf zu Folge, dem gewöhnlichen Bilde der Lungenschwindsucht. In allen Fällen waren in den Lungen selbst zahlreichste Tuberkelbacillen nachweisbar. Demgegenüber ist die eingehendste mikroskopische Untersuchung der fötalen Organe in allen drei Fällen völlig negativ geblieben. In Fall 2 liefern auch die Uebertragungsversuche von reichlichem fötalen Lebermaterial in die Bauchhöhle von zwei Meerschweinchen negative Resultate, wie die nach 4 Monaten vorgenommene Untersuchung der getödteten Thiere ergab. — Die Fötus waren einmal fünf, zweimal je acht Monate alt. Nach dem klinischen Verlauf war in zwei Fällen die Lungentuberkulose bereits lange vorhanden, ehe die Kranken schwanger wurden. In diesen beiden Fällen lag also die Möglichkeit einer bacillären Infection des Ovulum und somit einer conceptionellen Tuberkulose sicher vor. Aber weder diese noch eine placentare Infection des Fötus mit Tuberkelbacillen ist in irgend einem Falle zu Stande gekommen.

Es schliessen sich diese mit negativem Ergebniss angestellten Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen bei menschlichen Früchten tuberkulöser Mütter an analoge mit negativem Resultat untersuchte Fälle von Jani, Heller, Birch-Hirschfeld u. A. an; unter letzteren kommen Fälle nicht blos von chronischer Tuberkulose, sondern auch von acuter allgemeiner Miliartuberkulose vor.

Andererseits ist es gegenüber diesen bisher ausschliesslich negativen Untersuchungsergebnissen neuerdings Birch-Hirschfeld gelungen, in einem Falle den placentaren Uebergang von Tuberkelbacillen aus dem mütterlichen Blut auf die Frucht nachzuweisen. (S. Beiträge z. pathol. Anatomie u. z. allg. Pathologie. Bd. 428.) Es ist dies nach langem und vielfachem allseitigen Suchen das erste sichere Beispiel aus der menschlichen Pathologie; dasselbe giebt eine Ergänzung zu den bekannten seltenen Fällen von Johne und Malvoz aus dem Gebiete der Thierpathologie, bei denen es sich zweifellos um congenitale Tuberkulose bei zwei Kalbsfötus handelte.

Auf Grund der vorstehenden Thatsachen kann also die Uebertragung von Tuberkelbacillen von der Mutter auf den Fötus nicht mehr bestritten werden. Eine andere Frage ist aber die, welche Bedeutung dieser Uebertragungsmodus für die Verbreitung der menschlichen Tuberkulose besitzt. Nach allem bisher vorliegenden Material handelt es sich nur um ein sehr seltenes Ereigniss. Die bacilläre Vererbung spielt, dem fast übereinstimmenden Urtheil der Autoren zu Folge, unter den verschiedenen Arten tuberkulöser Infection nur eine untergeordnete Rolle.

Das schwierige Problem der Vererbung von Krankheiten, das sich bei den Infectionskrankheiten zunächst zu der Frage vereinfacht, ob pathogene Mikroben von der Mutter auf den Fötus übergehen oder nicht, erfordert auch für diese Krankheiten noch viele und eingehende Untersuchungen. Das Untersuchungsfeld ist um so grösser, je mehr sich herausstellt, dass man nicht berechtigt ist, aus dem Verhalten eines pathogenen Mikroben bei der erblichen Uebertragung auf das analoge Verhalten anderer Mikroben ohne Weiteres mit Sicherheit zu schliessen.

Max Wolff

Berlin, 1. Juli 1891.

Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens

von

A. Celli und E. Marchiafava.*)

Hierzu Tafel I—III.

*) Aus dem italienischen Manuskript ins Deutsche übersetzt durch Herrn Dr. phil. Hermann Lövinson in Rom.



„Si qua erunt loca palustria, crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, et per aëra intus in corpus per os et nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos.“ (M. Terentius Varro, De re rustica.)

Indem wir es als Ehre betrachten, uns an der Festschrift, welche dem Vater der Cellular-Pathologie gewidmet sein soll, zu betheiligen, glauben wir unserem grossen Meister durch eine Arbeit aus dem Spezialgebiet, auf welchem er so bahnbrechend gewirkt, eine gern gesehene Gabe darbringen zu sollen.

Und so suchten wir in einer kurzen und knappen Abhandlung die wichtigsten Ergebnisse über den typischen endocellulären Parasitismus einer für den Organismus so wichtigen Zelle, wie das rothe Blutkörperchen ist, zusammenzufassen.

Historische Bemerkungen.

Wer nicht unter Beachtung aller Originalmittheilungen über den Gegenstand die Entwickelung unserer Kenntniss von der Ursache der Malaria aufmerksam verfolgt hat, wird sich schwer eine genaue Vorstellung von der Art und Weise verschaffen, auf welche man seit den ersten unzulänglichen Versuchen stufenweise zur Construktion eines verhältnissmässig vollständigen und starken Baues gelangt ist, und von dem Antheil, welcher den verschiedenen Forschern an dieser langdauernden Construktion zukommt. Denn der Fehden, die ausgefochten, der widersprechenden Ansichten, die über verschiedene

Seiten des umfangreichen Gegenstandes kundgegeben wurden, sind viele.

Sie sind besonders durch den Umstand hervorgerufen, dass einige Beobachter bei Aufstellung einer Hypothese oder Theorie glaubten, nur Thatsachen eigener Beobachtung verwerthen zu brauchen, ohne die Beobachtungen und Untersuchungen Anderer zu beachten. Die streitigen Hypothesen und Theorieen werden wir in zweiter Linie lassen, um uns besonders mit den bewiesenen Thatsachen zu beschäftigen.

Vor allem werden wir uns mit der neuesten Geschichtsperiode der Malaria befassen, in welcher sich die Studien über das Malariablut entwickelten, die dann zu der modernen Theorie des endocellulären Parasitismus der Malariainfection führten. Schon seit geraumer Zeit hatte sich die Aufmerksamkeit der Gelehrten dem Malariablut zugewandt, als demjenigen Gegenstande, der unter den verschiedenen Veränderungen, die von dem malarischen Agens im Organismus erzeugt werden, die charakteristischste darbietet, nämlich die Melanämie.

Bekanntlich war es Virchow[1]), der zuerst im Blute und in der Milz eines Wassersüchtigen, welcher in Folge andauernder Anfälle von intermittirendem Fieber gestorben war, zahlreiche pigmentirte Zellen entdeckte. Später beobachtete Frerichs[2]) im Blute der Malariakranken schwarze Körnchen und Moleküle, pigmentirte celluläre Elemente, die bald leukocythenähnlich, bald spindelförmig, bald cylindrisch waren. Ausser diesen beschrieb er Anhäufungen schwarzer Körnchen, die von einer blassen Substanz zusammengehalten wurden, oder eine Hülle hyaliner, bald zarter, bald ausgedehnterer Substanz, aber stets mit unbestimmten Contouren, hatten; ferner pigmentirte Massen von manchmal cylindrischer Form mit parallelen Flächen umgeben von einer mehr oder weniger breiten Zone durchsichtiger, manchmal nur auf einer Seite sichtbarer Substanz. Später beschrieb Kelsch[3]) im Blute von Malariakranken und besonders bei den perniciösen Fiebern das Vorhandensein des Pigments, das entweder frei oder in die hyalinen Massen oder noch häufiger in die weissen Zellen eingeschlossen war. Die melaniferen Elemente umschliessen mehrere Pigmentkörnchen, die manchmal der Peripherie des Elements in kranzförmiger Reihe aufgesetzt sind. Ausser diesen Elementen fand er andere, die einen besonders an der Randzone deutlichen Reflex zeigten, wo sich manchmal ganz feine schwarze Körnchen fanden. Und im Blute der Milz- und Pfortader fand er melanifere Zellen von sehr ver-

[1]) Die Cellularpathologie, Berlin 1877.
[2]) Clinica delle Malattie del fegato. Mediz. ital. Napoli 1867.
[3]) Archives de Physiologie normale et pathologique 2 serie T. 2.

schiedener Form und Grösse, d. h. sphärische, polyedrische, ovoïde, verlängerte, bisquitförmige etc.

Afanassiew[4]) vermuthete die parasitäre Natur der schwarzen Körnchen und hielt sie für analog den chromogenen Mikrokokken von Cohn.

Auf diese Weise, indem man die frei im Serum befindlichen pigmentirten Körper studirte, gelangte man stufenweise zur Unterscheidung der weissen pigmentirten Blutkörperchen von den hyalinen pigmenttragenden Körpern.

Ueber ihre Natur und Herkunft konnte man jedoch keine genauen Angaben machen.

Laveran[5]) hat das Verdienst, eine genauere Beschreibung dieser pigmentirten, frei im Plasma befindlichen und von den weissen melaniferen Blutkörperchen verschiedenen Elemente geliefert und ausserdem auf ihre parasitäre Natur aufmerksam gemacht zu haben.

Er beschreibt 3 Formen dieser pigmentirten Körper:

1. Verlängerte, an beiden Enden spitze, fast immer halbmondförmig gekrümmte Elemente. Ihre Contouren sind durch eine ganz feine Linie bezeichnet, der Körper ist, abgesehen von dem Mitteltheil, wo eine Anhäufung von schwarzen Pigmentkörnchen besteht, durchsichtig farblos. Häufig sieht man auf der concaven Seite eine ganz feine Linie, welche die beiden Spitzen des Halbmondes verbindet.

2. Sphärische, durchsichtige Elemente von mittlerem Durchmesser eines Blutkörperchens. Sie enthalten pigmentirte Körnchen, welche im Ruhezustande häufig ziemlich kreisförmig sind nnd im Bewegungszustande heftig hin- und hergeschüttelt werden. Manchmal bemerkt man an der Peripherie dieser Elemente äusserst feine Filamente, welche dort anzuhaften scheinen. Sie bewegen sich sehr lebhaft nach allen Richtungen, und ihr freiesEnde ist ein wenig angeschwollen. Diese Filamente können sich ablösen und zwischen den Blutkörperchen hin- und hertanzen.

3. Sphärische Elemente von irregulärer Form. Sie sind durchsichtig, feinkörnig, haben einen Durchmesser von 8—10 μ, enthalten Pigmentkörnchen, die bald sehr unregelmässig an der Peripherie vertheilt sind, bald sich im Centrum oder in einem Punkte der Peripherie selbst zusammenballen. Ausserdem finden sich nach der Beschreibung Laverans im Blute sphärische, durchsichtige Elemente, welche bewegliche und unbewegliche pigmentirte Körnchen enthalten; ferner Elemente von kleinerem Durchmesser als die vorgenannten, bald isolirt, bald zusammen, bald den rothen Blutkörper-

[4]) Virchow's Archiv 84. Bd. 1881.

[5]) Nature parasitaire des accidents de l' impaludisme etc. Paris 1881. Comptes Rendus 1882.

chen und Leukocyten anhaftend. Laveran glaubt, diese pigmentirten Körper stellen verschiedene Stadien eines parasitären Wesens dar, welches encystirt lebt und im erwachsenen Zustande unter der Form von „Filaments mobiles" frei wird. Ausser diesen Elementen bemerkte Laveran im Blute glänzende, runde, bewegliche Körper ohne specifischen Charakter, und Pigment tragende Leukocyten; ferner rothe Blutkörperchen, welche an einem oder zwei Punkten durchbohrt erscheinen und Pigmentkörperchen enthalten; endlich freie Körnchen von Pigment, die von der Zerstörung pigmentirter Parasiten herstammen.

Im Traité des fièvres palustres,[6]) wiederholt Laveran im wesentlichen dieselbe Beschreibung: Er spricht von Bewegungen, die den amöboiden Cystenkörpern No. 2 (S. 165) vergleichbar seien, und weist auf kleine, in einigen rothen Blutkörperchen befindliche „taches claires" hin. Diese Blutkörperchen könnten deshalb als „hematies piquées" (S. 167) bezeichnet werden. Er macht ausdrücklich darauf aufmerksam, dass Marchiafava und Celli diese Phase der Blutveränderung zuerst beobachtet hätten (Gazz. degli Ospitali, 1883, No. 66). Was ferner die Bewegungen betrifft, so könnte man sie an den pigmentirten Körperchen No. 2 von mittlerer oder grosser Dimension, wenn sie auf einer Temperatur von 30° bis 35° C. (S. 169) gehalten würden, beobachten. Unter solchen Bedingungen deformirten sich diese Körper langsam.

Laveran spricht weiter von amöboiden Bewegungen der Körper No. 2, indem er die Veränderungen am Contour eines geisseltragenden Körperchens während 35 Minuten beschreibt. Gelegentlich der Cystenkörper No. 3 weist Laveran auf eine ziemlich regelmässige Art von Spaltungen hin, die bei einigen derselben um das Pigmentklümpchen im Centrum stattfänden. Aber sofort fügt er hinzu, es sei sehr leicht, sich zu überzeugen, dass diese Elemente nichts Anderes als die Leichenformen der Cystenkörper No. I und II seien.

Dies sind die einzigen Stellen seines Handbuchs, welche Laveran später wiederholt citirt hat zum Beweise, dass Alles, was nach ihm gefunden und gesagt ist, nichts Anderes sei als eine einfache Bestätigung seiner Entdeckung. Wir haben uns mit dieser Frage in einer Veröffentlichung vom Jahre 1888 beschäftigt[7]) und verweisen auf diese für den Fall, dass sich jemand mit dieser Polemik befassen will.

Diese, besonders die pigmentirten Körper, welche frei im Plasma sind, betreffenden Untersuchungen begannen also mit der Erkennt-

---

[6]) Paris. O. Doin — 1884.

[7]) Archives italiennes de Biologie. Turin 1888.

niss der Unterschiede zwischen diesen und den weissen melaniferen Blutkörperchen und endigten mit der Lehre von einem extraglobulären pigmentirten Parasiten, dessen vollkommenste Form der „Filament mobile" Laverans wäre.

Inzwischen waren von anderen Beobachtern Untersuchungen über die rothen Blutkörperchen und ihre Veränderungen unternommen worden. Diese Untersuchungen hatten ihren Grund in der klinischen Erkenntniss, dass die rothen Blutkörperchen die von der Malariainfection hauptsächlich betroffenen Elemente sind.

In der That hatte Kelsch[8]) in seiner meisterhaften Arbeit über die Anaemia palustris gezeigt, dass es wenige Krankheiten giebt, die eine so schnelle und so schwere Oligocythaemie hervorbringen wie die Malariainfection: 20 Tage leichtester Quotidiana oder Tertiana genügen, um die Zahl der rothen Blutkörperchen von 5 Millionen pro Cubikmillimeter bis auf eine Million und manchmal bis auf eine halbe Million herabzumindern. Er hatte ferner gezeigt, dass die Verminderung der rothen Blutkörperchen ihr Maximum im Anfangsstadium der Krankheit erreicht.

Später begann Marchiafava[9]) das Studium der Veränderungen der rothen Blutkörperchen, indem er bei melanämischen Kindern im Knochenmark und Milzsaft rothe Blutkörperchen, meist in Leukocyten eingeschlossen, beschrieb. Diese Blutkörperchen zeigten verschiedene Färbung von der gelbgrauen bis zur mehr oder weniger intensiv schwarzen, so dass sie schwarzen Kügelchen, etwas kleiner als ein rothes Blutkörperchen, glichen, Er schloss daraus, dass die rothen Blutkörperchen nach ihrer Zerstörung kein Pigment bilden, dass jedoch innerhalb des rothen Blutkörperchens selbst das Hämoglobin in Melanin stufenweise umgewandelt wird.

Unsere weiteren Untersuchungen bewiesen vollkommen die Wahrheit dieser Anschauung und stellten die fernere Thatsache fest, dass bei den rothen Blutkörperchen zwischen den schwarzen Pigmentkörnchen mit Methylenblau intensiv färbbare Körnchen erscheinen. In unserer ersten Mittheilung[10]) kamen wir bei unseren Untersuchungen zu folgenden zwei sicheren Thatsachen:

1. Bei der Malariainfection, besonders während der Fieberanfälle enthalten die rothen Blutscheiben in grösserer oder kleinerer Zahl, bei perniciösen Fiebern zuweilen in enormer Masse, Körperchen, welche mit Methylenblau intensiv gefärbt werden und in Form und Grösse eine Analogie mit Mikrokokken zeigen.

2. Die Bildung des Pigments bei der Melanämie findet im cirku-

---

[8]) Loc. cit.

[9]) Commentario clinico di Pisa. 1879.

[10]) Fortschritte der Medicin. Bd. 1. 1883.

lirenden Blute im Innern der rothen Blutkörperchen durch die Umwandlung des Hämoglobins in Melanin statt, und zwar nach dem Auftreten der erwähnten Körperchen in denselben; die nach Zerstörung der rothen Blutkörperchen frei gewordenen Pigmentschollen werden von weissen Blutkörperchen aufgenommen und stellen so die Melanämie dar, wie wir sie bisher kannten.

Welches auch immer die Natur der beschriebenen Alteration der rothen Blutscheiben sein mag, jedenfalls glauben wir, dass wir in derselben ein sicheres Kriterium für die Diagnose der Malariakrankheit in zweifelhaften klinischen Fällen gewonnen haben.

Im Jahre 1884[11]) gaben wir eine ausführlichere und vollständigere Beschreibung dieser Veränderungen in einer Arbeit über die Entstehung der Melanämie, worin die Hypothese aufgestellt wird, dass die erwähnten, in der Blutscheibe bemerkten Körperchen nicht Mikroorganismen darstellten, die in das Protoplasma der rothen Blutkörperchen eingedrungen wären. Wir versuchten die Fragen zu lösen, indem wir das Blut Malariakranker auf verschiedenen Nährböden und unter verschiedenen Bedingungen zu kultiviren suchten, doch ohne Resultat. Wir haben auch die Regeneration des Blutes während der Reconvalescenz beschrieben.

Unsere bereits erörterte Hypothese, dass die seit dem Jahre 1883 beschriebenen Körperchen Parasiten wären, wurde eine mehr als wahrscheinliche Thatsache, als wir die Beobachtung der Körperchen ohne jede Färbung und ohne jedes Reagens am frischen Präparat anstellten.[12]) So beschrieben wir diese Körperchen, wie man sie unter starker Vergrösserung ($^1/_{12}$ Zeiss) als protoplasmatische, runde oder ovoide Massen mit ausgesprochensten amöboiden Bewegungen sieht, d. h. das runde Körperchen streckt fingerförmige Fortsätze von verschiedener Länge aus. Das ringförmige Aussehen wird dadurch hervorgebracht, dass das Körperchen eine centrale Vacuole besitzt. Wir haben auch die amöboiden Bewegungen der endoglobulären pigmentirten Körperchen und die endoglobuläre Entstehung der von Kelsch undeutlich, von Laveran genau gesehenen halbmondförmigen Körperchen beschrieben. Endlich bemerkten wir ausser den Laveran'schen flagellirten Körperchen, deren Filamente wir nicht als von einer Cyste ausgegangene Parasiten, sondern nur als Geisseln betrachteten, verschiedene Formen von sich bewegenden Körpern mit undulirender Peripherie und verschiedene Spaltungsstadien der pigmentirten Köper. Unsere Hypothese ging dahin, dass diese Spaltung die Reproduktionsart der Parasiten darstellt.

---

[11]) Atti dell' Accademia dei Lincei. 1883—1884.

[12]) Fortschritte der Medicin. 3. Bd. 1885.

Hiervon ging unsere Annahme aus, dass die amöboiden Körperchen endoparasitische Protisten sind, welche sich im Innern des rothen Blutkörperchens entwickeln und das Hämoglobin in Melanin umwandeln.

In derselben Veröffentlichung theilten wir fünf Fälle von experimentellem Malariafieber mit. In vier derselben fanden wir nach Eintritt des Fiebers im Blute die schon beschriebenen protoplasmatischen Körper. Diese standen mit dem Verlauf des Infectionszustandes in Zusammenhang.

Eine weitere Veröffentlichung[13]) war in vielen Theilen eine Bestätigung und Erweiterung der vorangehenden. Wir schlugen für das genauer beschriebene endoglobuläre Körperchen den Namen Plasmodium oder Hämoplasmodium malariae vor, wir erläuterten die Spaltung auch nicht pigmentirter Körperchen und stellten als sehr wahrscheinlich hin, dass die Spaltung die Art und Weise der Vermehrung der Plasmodien im menschlichen Organismus darstellt. Wir berichteten auch über einen Fall, bei welchem man die Beziehungen zwischen Plasmodienevolution und Fieberverlauf beobachten konnte. An dieser Stelle begegnen die französischen und italienischen Beobachter trotz der Verschiedenheit der Anschauungen, von denen sie ausgegangen, doch einander auf demselben Gebiet. Der pigmentirte Parasit Laverans ist ein weiteres Entwickelungsstadium unserer endoglobulären Plasmodien. Die Lehre des endoglobulären Parasitismus bei Malariainfektion ist endgültig begründet und damit die Lehre von der Melanämie.

Nach Feststellung dieser Thatsachen in ihren Hauptpunkten, steckten sich die weiteren Untersuchungen über die Malariainfektion das Ziel, den Zusammenhang zwischen der Biologie vom Parasiten einerseits und den klinischen Gruppen von Malariafieber sowie verschiedenen Fiebertypen andererseits zu erforschen.

Noch bevor die Zweifel an der parasitären Natur der Plasmodien (Mosso, Maragliano etc.) durch mehr Beweise, besonders durch die Beschreibung ihrer Struktur (Celli, Guarnieri) verstummen mussten, hatte sich bereits Golgi in Pavia mit dem Quartan- und Tertianfieber beschäftigt. Inzwischen arbeiteten wir an der näheren Erforschung der Sommer-Herbstfieber weiter (Quotidiana subcontinua perniciosa).

Es ist Golgi's Verdienst, den Entwickelungscyklus des Parasiten bei der Quartana gefunden und ihn in Verbindung zu dem Wechsel des Fiebers[14]) gebracht zu haben. Später[15]) beschrieb er

[13]) Fortschritte der Medicin. 1885.
[14]) Archivio per le scienze mediche. Vol. X. 1886.
[15]) Gazzetta degli Ospitali. 1886.

einen analogen Entwickelungscyklus bei Tertiana und stellte genau den Unterschied zwischen dem Malariaparasiten der Tertiana und der Quartana fest. Wir[16]) andererseits haben den Zusammenhang zwischen den in Rom im Sommer und Herbst herrschenden Malariafiebern und der Morphologie und Biologie der kleinen amöboiden Formen festgestellt. Ueber unseren Gegenstand folgten die Veröffentlichungen von Golgi,[17]) Canalis,[18]) Antolisei und Angelini,[19]) Grassi und Feletti,[20]) Bignami und Bastianelli.[21]) Mit diesen werden wir uns noch im weiteren Verlauf unserer Arbeit zu befassen haben.

Während nun die Verschiedenheiten der Malariaparasiten festgestellt wurden, ward die Lehre des endocellulären Parasitismus durch die vergleichende Hämoparasitologie weiter geführt. Danilewsky[22]) hat das Verdienst, im Jahre 1886 im rothen Blutkörperchen der Vögel, Reptilien und Frösche Parasiten, welche er sofort für sehr ähnlich oder identisch mit denen der Malaria hielt, entdeckt und erforscht zu haben. Später haben derselbe Forscher,[23]) dann Grassi und Feletti, Kruse, L. Pfeiffer, Celli und Sanfelice die Beziehungen der bei verschiedenen Thieren[24]) vorkommenden endoglobulären Parasiten unter einander sowie zwischen diesen und denjenigen der Malariainfektion genauer untersucht.

Wir kommen nun zur Aufzählung der sicher feststehenden Thatsachen. Dabei werden wir Gelegenheit zur Vervollständigung der Geschichte vom Parasitismus des rothen Blutkörperchens haben.

I. Blutuntersuchungen bei Malariainfektion.

A. Schwere in der Sommer-Herbstzeit vorherrschende Malariainfektion.

Die Sommer-Herbstfieber haben gewöhnlich keinen periodischen Verlauf, auch sind sie keineswegs stets intermittirend. Sind sie intermittirend, so zeigen sie einen nicht stets reinen Quotidiantypus. Die

---

[16]) Riforma Medica. Settembre 1889. Atti della R. Accademia medica di Roma. 1889—1890.

[17]) Gazzetta degli Ospitali. 1889. Ziegler's Beiträge. 1890.

[18]) Riforma medica Ottobre 1889 und Archivio per le scienze mediche Vol. XIV. 1890.

[19]) Riforma medica. Marzo 1890. und Rivista clinica Vol. XXIX. 1890.

[20]) Bollettino mensile dell' Accademia gioenia in Catania. Sep. 1889 und Riforma medica. Marzo 1890.

[21]) Riforma medica. Ottobre 1890.

[22]) Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 1886.

[23]) Archives slaves de Biologie. 1886. La parasitologie comparée du Sang. I, II. Kharkoff. 1889. Annales de l'Institut Pasteur. Vol. IV. 1890.

[24]) Die bibliographischen Angaben hierüber folgen weiter unten.

Anfälle nehmen häufig an Dauer zu und neigen zur gegenseitigen Annäherung. Dieser Umstand sowohl wie das nicht selten zu beobachtende Ausbleiben des Initialfrostes, die kurzen Apyrexien, das andauernde Uebelbefinden und der permanente Kopfschmerz bringen es mit sich, dass die Patienten selbst am 3. oder 4. Krankheitstage nicht im Stande sind, den Fiebertypus anzugeben: sie behaupten, das Fieber sei continuirlich; und bisweilen bestätigt sich das in der That. Ueberdies haben diese Fieber häufig einen ausgeprägt schweren, bisweilen insidiös malignen Verlauf, sie können sich als subcontinuirliche, perniciöse Fieber, begleitet von den verschiedensten (vorherrschend Kopf-) Symptomen darstellen. Fast nie heilen sie spontan, ja sie reagiren nicht einmal prompt auf das specifische Mittel, sie recidiviren häufig und haben schwere Anämien im Gefolge. Schliesslich sei noch erwähnt, dass in den genannten Jahreszeiten die Malariainfektion zeitweise unter perniciösen Symptomen ohne Fieber verlaufen kann, ja selbst mit subnormalen Temperaturen (larvierte perniciöse Infectionen).

Welches ist der parasitäre Blutbefund bei diesen Fiebern?

Wir beginnen mit dem Satze, dass man bei diesen Fiebern im Fingerblut Sporulationsformen, wie bei den anderen Fiebern, von denen wir sogleich reden werden, nicht findet. Man kann den Entwickelungscyklus am besten beobachten, wenn man den Befund der Blutgefässe nach dem Tode und das Blut der der Punktion zugänglichen Organe während des Lebens untersucht.

Nun sieht man bei der Blutuntersuchung eines Individuums, das bei einem Anfall dieser Fieber während primitiver Invasion in das Krankenhaus gebracht wird, im Blute eine je nach den Fällen grössere oder geringe Anzahl rother Blútkörperchen, die die amöboiden Parasiten enthalten (Tafel I, Fig. 1—10). Man bemerkt nämlich innerhalb der rothen Blutkörperchen Klümpchen, welche aus einer kleinen Protoplasmamasse bestehen und mit äusserst schnellen Bewegungen ausgestattet sind, gerade wie die einer Amöbe. Sie wechseln daher jeden Augenblick ihre Gestalt und nehmen die bizarrsten Formen an, während das rothe Blutkörperchen vollkommen unbeweglich bleibt.

Hört das Körperchen mit seinen Bewegungen auf, so nimmt es rundliche Gestalt an und lässt in seinem Centrum gleichsam einen dunklen Fleck sehen, der schliesslich die Färbung des rothen Blutkörperchens annimmt, so dass das Körperchen wie ein um ein Partikelchen des rothen Blutkörperchens glänzender Ring aussieht. Von dieser Ringform aus kann der Parasit die amöboide Bewegung von neuem annehmen oder auch einfache Bewegungen von Expansion und Contraction. Die Bewegung dieser Körperchen setzt sich einige

Stunden lang fort, auch bei gewöhnlicher Temperatur und manchmal unter bedeutender Lebhaftigkeit.

Wir sagten, diese amöboiden Parasiten befänden sich innerhalb der rothen Blutkörperchen, und man kann das nicht bezweifeln, wenn man beobachtet, dass ihre Fortsätze den Rand der rothen Blutkörperchen nicht überragen, dass man sie ferner im Protoplasma gleichsam schwimmen sieht, indem sie mehr oder weniger hervortreten, je nachdem sie mehr oder weniger in dasselbe getaucht sind, und dass man sie endlich nach Annahme der Ringform um sich selbst kreisen sieht, so dass sie manchmal wie Bacillen aussehen.

Die Anzahl der rothen, Parasiten tragenden Blutkörperchen ist verschieden, denn während sie in einigen Fällen derartig zahlreich sind, dass man bei jeder Bewegung des Präparats viele sieht, von denen einige zwei, drei (Fig. 15) bis vier Parasiten enthalten, begegnen dem Beobachter in anderen Fällen nur wenige und erst nach langer Untersuchung.

Bei den perniciösen Fiebern sind stets diese parasitären Formen vorhanden, und nur sie finden sich bei primitiven Invasionsanfällen.

Sehr selten sieht man im Fingerblut die pigmentlosen Sporulationsformen (Fig. 11, 13), die man in dem durch Punktion entnommenen Milzblute und in Gehirncapillaren manchmal ausnahmslos bemerkt.

In einigen Fällen enthalten die amöboiden Formen hämoglobine oder schwarze Körnchen. Selten beobachtet man runde, mit Pigmentklümpchen im Centrum versehene Formen.

Man begreift sehr wohl, wie nach sofortigen grossen Dosen des specifischen Heilmittels der Infectionsverlauf gehemmt wird.

Auch bei den nicht perniciösen intermittirenden Sommer-Herbstfiebern, welche, wie gesagt, durchaus Quotidiantypus zeigen, besteht der Befund aus diesen Formen, jedoch mit dem Unterschiede, dass, wenn man Gelegenheit hat, während eines gewissen Zeitraumes und unter allen Vorsichtsmassregeln den natürlichen Verlauf dieser Fieber zu verfolgen, im Zusammenhang mit dem Wechsel des Fiebers Veränderungen wahrnehmbar werden, die den Entwickelungscyklus der Parasiten bezeichnen.

Die Blutuntersuchung bei erhöhtem Fieber, wie man sie fast stets bei den ins Krankenhaus eintretenden Kranken machen kann, zeigt die amöboiden endoglobulären Formen, einige in lebhafter Bewegung, andere ringförmig. Denselben Befund hat man beim Absteigen des Fiebers und auch in den ersten Augenblicken der Apyrexie. Doch einige Stunden vor der Invasion des neuen Anfalls sieht man (Fig. 16—20), wie viele amöboide, stets kleine Formen (spricht man von der Grösse des Parasiten, so vergleicht man sie stets mit

der des rothen Blutkörperchens) ganz feine Pigmentkörnchen enthalten; ja, um sie wahrzunehmen, ist häufig aufmerksame Beobachtung nöthig. Andere sind unbeweglich und rundlich geworden; sie enthalten ein Hämoglobinpartikelchen und Pigmentkörnchen. Das Hämoglobinpartikelchen kann sich in Körnchen auflösen, die man stufenweise schwarz werden sieht. Andere endlich, etwas grösser als die vorgenannten, aber ebenso beweglich und rundlich, haben ein, gewöhnlich schwarzes, Pigmentklümpchen in der Mitte. Einige dieser Formen verändern die rothen Blutkörperchen derartig, dass das Hämoglobin sich um den Parasiten lagert und der übrige Theil des rothen Blutkörperchens blass wird.

Alle diese Formen, besonders die Ringformen, mögen sie pigmentirt sein oder nicht, findet man häufig am Ende der Apyrexie und bei Beginn des Fieberanfalles innerhalb von (bis auf ein Drittel des normalen) verkleinerten, gerunzelten, unregelmässig gestalteten rothen Blutkörperchen, die eine dunkelgelbe, an altes Messing erinnernde Farbe besitzen (messingfarbene rothe Blutkörperchen). Diese so vollkommen veränderten rothen Blutkörperchen verschwinden gewöhnlich aus dem zirkulirenden Blut, wenn der Anfall fortgeschritten ist; und die in ihnen enthaltenen Parasiten entwickeln sich nicht weiter. Von diesen rothen Blutkörperchen findet sich eine Anzahl auch im Milzsaft, eingeschlossen in Leukocyten.

Bei diesen Fiebern trifft man im Fingerblut selten in Sporulation begriffene Formen, die man doch bei den Quartan- und Tertianfiebern, wie wir sehen werden, so leicht findet, besonders um den Beginn des Fiberanfalles herum. Wenn die sporulirenden Formen angetroffen werden, so sind sie vorherrschend endoglobulär; von dem Blutkörperchen selbst ist ein grösserer Theil erhalten geblieben; in der Mitte trägt der Parasit ein Pigmentkügelchen, seltener Körnchen und Spitzchen, die sich lebhaft bewegen.

Wir haben viele Fälle von intermittirendem Sommer-Herbstfieber mit Quotidiantypus genau untersucht, indem wir halbstündlich um den Beginn des Anfalls das Blut entnahmen, ohne dass es uns gelungen wäre, eine Sporulationsform zu finden, während die anderen beschriebenen Formen daran Ueberfluss haben. Hingegen beim durch Punktion aus der Milz entnommenen Blute, wenn der Anfall sich vorbereitet, und, wie wir später besser im anatomisch-pathologischen Theile sehen werden, auch in den Blutgefässen anderer Organe findet man alle Stadien dieser Sporulation und ihre Anwesenheit hat genügt, um mit aller Sicherheit den bevorstehenden Anfall zu prognosticiren (Fig. 21, 26).

Hat der Access begonnen oder dauert er schon einige Stunden

lang, so beginnen die pigmentlosen amöboiden Formen von neuem vorzuwiegen. Bisweilen bilden sie dann den einzigen Befund.

Diese Veränderungen in ihrer Regelmässigkeit sieht man deutlich bei den intermittirenden Sommer-Herbstfiebern, wenn im Blute eine einzige parasitäre Generation existirt. Existiren zwei oder mehr parasitäre Generationen, wie bei den subcontinuirlichen Perniciosen etc., so sieht man im Blute alle die obengenannten Formen gemischt, welche die verschiedenen Lebensstadien des Parasiten darstellen.

Was die Dauer des Entwickelungscyklus dieser parasitären Form der Sommer-Herbstfieber anbelangt, so erkennen wir an, dass ihr Hauptrythmus ein täglicher ist, in dem Sinne, dass die Anfälle jeden Tag wiederkehren. Jedoch erkennen wir ebenso an, dass der Entwickelungsgang von der Amöbe bis zur Sporenbildung sich in etwa 24 Stunden schliesst, bald etwas früher, bald etwas später. Das geht auch aus der Thatsache hervor, dass man die Sporulationsformen mit oder ohne Pigment findet. (Fig. 11—13, 21—27).

Im Blut der am Sommer-Herbstfieber Leidenden findet man ausser den beschriebenen Elementen auch (Fig. 51—55) Leukocyten von verschiedener, manchmal riesenhafter Grösse, welche parasitäre Formen mit oder ohne Pigment und Melaninkörnchen oder Klümpchen enthalten. Manchmal haben wir gesehen, wie Leukocyten pigmentirte Parasiten umschlossen zu einer Zeit, wo die Bewegung des centralen, pigmentirten Protoplasmas noch sehr lebhaft war. Dies hatten wir für eine im Metschnikoff'schen Sinne wahre Phagocytose gehalten (Fig. 51—53). Jetzt wird es schwer sein, diese Behauptung aufrecht zu erhalten, weil, wie wir sehen werden, auch bei den absterbenden Formen die Bewegungen der Pigmentkörnchen sehr lebhaft sind. Man findet auch bei perniciösem Fieber freie Endothelzellen im Blute, die pigmentirte Plasmodien und freies Pigment enthalten. Sowohl die Leukocyten als die Endothelzellen umschliessen die obengenannten atrophirten, plasmodientragenden rothen Blutkörperchen. Hat die Infection einige Zeit angedauert, so sieht man während der Reconvalescenz rothe Blutkörperchen von grossen Dimensionen (Makrocyten) und mit Kernen versehene rothe Blutkörperchen.

Bisher haben wir von den parasitären Formen, die sich constant im Blut in den rothen Blutkörperchen bei der Sommer-Herbstinfection in Verbindung mit den Fieberanfällen erster Invasion vorfinden, gesprochen. Diese Formen verschwinden aus dem Blut, und es findet sich Nichts weiter darin vor, falls bei den ersten Anfällen das Chinin in genügenden Dosen gegeben wird. Und auf diese Weise erzielt man die Heilung. Bei längerer Fortdauer der Infection jedoch und am leichtesten bei den Recidiven, also in der Herbstsaison fin-

den sich im Blute von mehr oder weniger anämischen Individuen andere parasitäre Formen, ganz verschieden von den beschriebenen amöboiden Formen vor. Wie erwähnt, sind sie von Laveran speciell untersucht worden. Dieser empfiehlt, und man begreift nun recht wohl warum, zur Beobachtung der Malariaparasiten einen Kranken zu wählen „autant que possible un malade, qui a eu plusieurs atteintes de fièvre palustre et qui est fortement anèmié.“ Diese parasitären Formen treten in verschiedenen Gestalten auf, nämlich als spindelförmige, ovoide, halbmondförmige, runde, geisseltragende Parasiten. Sie fallen alle in die Kategorie der halbmondförmigen Parasiten, weil der Halbmond die häufigste, und man kann sagen, charakteristischste Form ist.

Ueber die Bedeutung dieser parasitären Formen bestehen die abweichendsten Ansichten. Während manche (Grassi, Feletti etc.) sie als eine parasitäre Varietät für sich, als unabhängig von den vorgenannten betrachten, sehen andere sie als aus den beschriebenen amöboiden Formen hervorgehend an, mit dem Unterschied, dass manche bei ihnen einen Lebenscyklus von längerer Dauer, als jene Formen haben, zugeben, andere sie als sterile Abweichungsformen des Parasiten der Sommer-Herbstfieber betrachten.

Halten wir uns streng an die Thatsachen, so wissen wir über diese parasitären Formen Folgendes. Sie entwickeln sich innerhalb der rothen Blutkörperchen (Fig. 29—36). Sie verzehren deren Hämoglobin und führen dann fast stets ein Residuum derselben mit sich. Man kann alle ihre Bildungsstadien unter dem Mikroskop verfolgen. Es zeigt sich nämlich im Innern einer rothen Blutscheibe ein kleiner spindelförmiger, pigmentirter Körper, mit der Pigmentmasse in seinem mittleren Theile; dieser Körper wird allmählich grösser, krümmt sich und nimmt so halbmondförmige Gestalt an; mittlerweile entfärbt sich die rote Blutscheibe, bis sich schliesslich deutlich ein halbmondförmiger Körper darbietet, welcher auf seiner concaven Seite eine bogenförmige Linie zeigt, welche die zarten Conturen der entfärbten rothen Blutscheibe bezeichnet. Am frischen Präparat stellen sich diese Körper als von hyalinem Aussehen dar, die manchmal eine Cuticula der Hämoglobinfarbe haben (Fig. 37). Manchmal sah man, wie endoglubuläre Spindelformen in einem Augenblick das rothe Blutkörperchen entfärbten und um sich jene hämoglobinäre Cuticula ansetzten. Im Innen der hyalinen Masse findet sich das Pigment vor. Es ist entweder zu einer kleinen globulären Masse vereinigt, oder in kleine Nadeln vertheilt oder bildet auch einen kleinen Kranz. Bei den Halbmond-, Spindel- und ovoiden Formen ist es meist völlig oder fast völlig unbeweglich; im Gegensatze dazu zeigen einige runde Formen und die geisseltragenden und mit un-

dulirendem Contour versehenen Formen das Pigment in lebhaftester Bewegung begriffen, die aber speciell in dem centralen Protoplasmatheile ihren Sitz hat. Mit der von Guarnieri und Celli angewandten Färbemethode färben sich die Pole der Spindel und Halbmondformen ganz intensiv, und nah oder ziemlich nah den Polen färbt sich, bedeckt von den pigmentären Körnchen, gleichsam ein Kernklümpchen.

Zwischen den verschiedenen Formen ist ein deutlicher Zusammenhang vorhanden; man kann sie sogar als verschiedene Entwickelungsstadien betrachten, so dass man bisweilen der Entwickelung von den Halbmond- zu den ovoiden, von diesen zu den runden und schliesslich zu den geisseltragenden Formen beiwohnen kann. Von allen diesen Formen fallen am meisten die geisseltragenden in die Augen (Fig. 40 bis 43). Diese zeigen sich schon manchmal einige Zeit nach der Anfertigung des Blutpräparates. Celli und Guarnieri beschreiben das Fortschreiten von den runden zu den geisseltragenden Formen in der Weise, dass die Pigmentanhäufung in ein Stadium lebhafter Bewegungen wie von Contractionen oder Oscillationen tritt. Der Contour des Körpers wird immer blasser, bis nach einer energischen Bewegung das pigmentirte Klümpchen als mit langen Geisseln versehen erscheint. Diese entfernen sich bald isolirt von verschiedenen Punkten der Peripherie aus, bald nur von einem Punkte und gleichsam von einer Anschwellung aus, welche sich in zwei oder drei Geisseln zu spalten scheint. Letztere entfernen, entstellen und werfen die rothen Blutkörperchen um, die sich zufällig in ihrer Nähe befinden. Manchmal auch lösen sie sich unter fortgesetzt lebhaften Bewegungen im Plasma los und entfernen sich schnell in schwindelnder Bewegung, indem sie die begegnenden rothen Blutkörperchen zur Seite werfen. Die Befreiung der Geisseln und die Fortsetzung ihrer überraschenden Bewegung bewirkten, dass, wie wir sagten, Laveran sie als die vollkommenen Formen des Malariaparasiten betrachtete.

Ausser diesen geisseltragenden Körperchen findet man auch solche, in denen sich (Fig. 44—45) ihr peripherischer Theil in äusserst lebhafter undulirender Bewegung befindet. Diese führen wellen- und schlangenförmige Bewegungen aus. Die Bewegung dieser Körper dauert längere oder kürzere Zeit; dann wird sie langsamer, setzt aus, so dass die Peripherie von Zeit zu Zeit von vorübergehenden, sehr schnellen Oscillationen befallen wird, bis die Bewegung schliesslich ganz aufhört.

Ueber die Bedeutung dieser geisseltragenden Körper sind die Meinungen einander entgegengesetzt. Während, wie wir sahen, Laveran die Geisseln dieser Körper als die vollkommensten Formen des Parasiten ansieht, behaupten hingegen die meisten anderen For-

scher, ebenso wie auch wir, dass die Geisselausstossung ein Anzeichen des Todes ist.

Ist die Vervielfältigung durch Spaltung bei den amöboiden Formen bewiesen, so ist die Sporulation der Halbmondformen nicht nur nicht bewiesen, sondern wird sogar von den meisten Forschern geradezu ausgeschlossen, So hat man bei uns, wie noch kürzlich Bastianelli und Bignami, welche ihre Untersuchungen auf diesen Punkt richteten, niemals Sporulationsformen beobachtet, die einige andere Forscher (Canalis, Antolisei) gesehen haben wollen. Man sieht hingegen häufig halbmondförmige, spindelförmige, ovoide, runde Körper (Fig. 46—50), die auf einen einfachen, sehr blassen Contour reducirt sind, und sich in viele hyaline, rundliche Stücke, die bisweilen fast von gleicher Grösse, häufiger an Grösse verschieden sind, theilen. Auf den ersten Blick könnte man an Sporulation denken. Um sich vom Gegentheil zu überzeugen, braucht man nur weiter zu beobachten. Man sieht alsdann, dass, während die aus wirklicher Sporulation hervorgehenden Formen sich Tage hindurch erhalten, sich diese anderen Partikelchen hingegen nach verschiedener, meist nach kurzer Zeit zu deformiren beginnen; die grösseren von ihnen nehmen z. B. an Grösse zu, die kleineren verschwinden, dann verschwinden allmählich alle; schliesslich bleibt nichts übrig, als das Häufchen schwarzer Pigmentnadeln.

Nun kommen wir auf die Beziehung zwischen diesen parasitären Formen und den klinischen Erscheinungen zu sprechen.

Wir sahen, wie in Beziehung zu den Fieberanfällen der schweren Sommer-Herbst-Infection der obenbeschriebene amöboide Parasit mit schnellem Entwickelungscyklus steht. Dauert jedoch die Infection fort, so treten im Blut die Halbmondformen auf. Aus den neuesten Beobachtungen Bignami's und Bastianelli's geht hervor, dass am siebenten, achten, zehnten Krankheitstage zuerst in dem aus der Milz entnommenen, dann in dem Fingerblut die jungen Halbmondformen vorkommen, d. h. ovoide Körperchen, deren Entwickelung man bis zum erwachsenen Halbmond verfolgen kann. Die Bildung der jungen Halbmonde geht nach diesen Forschern von den mit pigmentirten Klümpchen im Zentrum versehenen Körperchen aus, die den amöboiden Formen entstammen. Sie verwandeln sich, anstatt zur Sporenbilduug zu schreiten, in jene Halbmondformen, und diese Bildung geht im Anfang der Fieberanfälle vor sich, falls man ihrer mehrere ohne Behandlung beobachten kann. Bignami und Bastianelli nehmen daher an, dass die von uns beschriebene beim Sommer-Herbstfieber auftretende Amöbe, und das halbmondförmige Körperchen zwei verschiedene Formen desselben Parasiten, aber nicht zwei Species, wie Grassi und Feletti glauben, sind.

Während das Chinin, in genügender Dose verabreicht, schnelle Wirkung auf die amöboiden Parasiten ausübt, während es bei Zeiten, d. h. bei den ersten Anfällen gegeben im Stande ist, die Bildung anderer parasitäter Formen zu verhindern, hat es hingegen keine Wirkung auf die Halbmondformen, wie alle Beobachter bemerkten.

Bestehen nur die Halbmondformen, so finden keine Fieberanfälle statt; ja es kann sogar für mehrere Tage subnormale Temperatur eintreten. Wenn aber die Kranken von neuem Fieberanfälle mit Quotidian- bis subcontinuirlichem Typus, bisweilen auch mit perniciösen Formen bekommen, dann finden sich im Blute die amöboiden Parasiten mit dem oben beschriebenen Cyklus. Sind jedoch die Halbmondformen reichlich im Blute vorhanden, dann sind die Individuen anämisch, schwach, und zeigen ausgesprochenermaassen malarische Anämie und Kachexie. Sie haben dann weniger Vortheil vom Chinin als von einer reconstituirenden Kur und guter Ernährung. Wenn die Halbmondform eine von den anderen Formen unabhängige Varietät, wie Grassi und Feletti glauben, darstellte, so könnte der Parasit mit vollem Recht Malaria-Anämie und Kachexie-Parasit heissen.

Wir sagten schon, die Sommer-Herbstfieber hätten häufige Recidive und mit grösserer Leichtigkeit, als dies bei anderen Fiebern der Fall ist. Diese Recidive der Sommer-Herbstinfection sieht man häufig bei den armen Arbeitern, welche sich nicht rechtzeitig in Behandlung begeben, sich später vernachlässigen und von Zeit zu Zeit zu fiebern fortfahren bis zum folgenden Frühling. Die Recidive treten in Zwischenräumen von 8, 10, 15 und auch mehr Tagen, im allgemeinen in Zwischenräumen von weniger als zwei Wochen auf. Während der Apyrexie zeigt die Blutuntersuchung häufig die Halbmondformen, während man bei den Recidiven des Fiebers die amöboiden Formen mit dem beschriebenen Cyklus findet. Aus dem Befund der Halbmondformen bei der Apyrexie schliessen einige Beobachter wie Golgi[25]) und Canalis,[26]) dass es sich nicht um Recidive, sondern um durch lange Zwischenräume getrennte Fieber, welche in Beziehung zu einem langsamen Cyklus der Halbmondformen stehen, handele. Jedoch ist, wie wir sahen, das Vorhandensein der Halbmondformen in den Apyrexie-Intervallen nicht constant; und die Beobachtungen Bastianellis und Bignamis zeigen, dass man während der Apyrexie bis zu den neuen Anfällen keine stufenförmige Entwickelung der Halbmondformen verfolgen kann, vielmehr ist man Zeuge einer langsamen Zerstörung, und, in Zwischen-

25) Ziegler's Beiträge, loc. cit.

26) Loc. cit.

räumen, einer Neubildung derselben, ohne dass es jedoch gelungen wäre, eine wirkliche Sporulationsform zu finden. Ueberdies treten dieselben Recidive, durch dieselben Intervalle, welche ungefähr der Incubationszeit der Malariaparasiten entsprechen, von einander getrennt, auch bei den Tertianfiebern auf; und während der Apyrexieintervalle finden sich im Blute parasitäre Formen, die sich nicht spalten, sondern loslösen und den Halbmondformen analog sind. Und deshalb halten Bignami und Bastianelli die Halbmondformen für Bildungen einer abweichenden Entwickelung, für die sterilen Formen des Parasiten der Sommer-Herbstfieber und behaupten, die Recidive hätten ihren Ursprung in den überlebenden Sporen, die in den Organen abgelagert wären.

Anatomisch-pathologischer Befund. Bei den Sommer-Herbstfiebern kommen perniciöse, ungewöhnlich schwere Infectionen vor, mit tödlichem Ausgang, auch bei reichlichen Chinindosen. Die häufigste perniciöse Form in Rom ist die comatosa, dann kommen, nach unseren Erfahrungen, die algida, cholerica, paralytica, cardialgica, hämorrhagica, tetanica, hämoglobinurica. Welche Veränderungen, die die Aetiologie und Pathogenese der Perniciosität erläutern könnten, finden sich nun an den Leichen?

Vor der Entdeckung des Malariaparasiten waren die Beobachtungen besonders der Melanämie und Melanose der verschiedenen Organe zugewandt. Kelsch[27]) verdanken wir die wichtigsten Untersuchungen über diesen Gegenstand. Er stellte fest, dass sich während des Fiebers in vorübergehender Weise und stets in den Blutgefässen des Gehirns, der Lunge, der Nieren, des Herzens, der Muskeln und des Darmes das Pigment vorfindet. Aus diesen Organen verschwindet das Pigment, um sich in der Milz, im Knochenmark und in der Leber abzulagern. Laveran's Untersuchungen[28]) zur pathologischen Anatomie der Perniciosa stimmen in der Hauptsache mit den früheren von Kelsch überein. Nur in zwei unter zwölf Perniciosen fand er die Melanose des Gehirns nicht vor. In einigen Fällen beschreibt Laveran eine wirkliche Injection von Pigmentkörpern in die Gehirncapillaren, eine Injection, die nach Laveran die Gehirnsymptome erklärt.

In unseren Arbeiten beschrieben wir bei den Fällen von Perniciosa comatosa die Gehirncapillaren als ganz von rothen Blutkörperchen, die vom Parasiten invadirt waren, erfüllt. Man kann den ganzen Entwickelungscyklus des letzteren verfolgen bis zur Sporulation, die manchmal auch ohne Pigment ist (Taf. II, Fig. 1—6). Nach

[27]) Loc. cit.

[28]) Traité des Fièvres palustres.

uns beschrieb Councilman[29]) die Gehirncapillaren als mit Spaltungskörpern gefüllt, bei einem Falle von Perniciosa, bei welchem nach seiner Annahme der Tod während des Frostes eintrat.

Bignami[30]) hat im hiesigen Anatomisch-Pathologischen Institut die verschiedenen Organe von 20 Perniciosafällen untersucht und kam dabei zu folgenden Resultaten:

Bei der comatösen Perniciosa findet eine sehr reichliche Injection rother, plasmodientragender Blutkörperchen in die Capillaren des Gehirns und speciell der grauen Substanz statt. Im Allgemeinen enthalten die Gefässe von grösserem Durchmesser eine kleinere Anzahl Parasiten. Bisweilen, obwohl selten findet sich kein so reichlicher parasitärer Befund, aber man sieht noch deutlich die Spuren einer zum grossen Theil verschwundenen parasitären Invasion, d. h. Klümpchen von freiem Pigment, aufgeschwollene und pigmentirte Endothelien, pigmentifere und globulifere Leukocyten. Im allgemeinen jedoch sind dort gewöhnlich zwar ausgedehnte Verletzungen der Endothelien vorhanden, aber nur in geringer Anzahl finden sich Elemente, die phagocytäre Funktionen[31]) ausgeübt haben. Diese Gefässverletzungen werden mit grosser Schnelligkeit ausgebessert, wie das die anatomische Untersuchung von Fällen zeigte, in denen der Tod kurz nach einer Perniciosa aus anderen Ursachen z. B. Pneumonie erfolgte.

Die Parasiten finden sich meist in den verschiedenen Phasen ihres Entwickelungscyklus; doch wiegt im Allgemeinen eine derselben vor. In grösserer Menge pflegen die erwachsenen, auf dem Wege zur Sporulation befindlichen und die Spaltungsformen vorzukommen. Nur in einem einzigen Falle fanden sich die Gehirncapillaren voll von Formen, die zur Halbmondphase auf den verschiedenen Entwickelungsstufen gehörten, und mit diesen Formen wenige pigmentlose Plasmodien und sehr wenige Sporulationen.

In einem Falle von Perniciosa algida hat die Untersuchung des Gehirns verschiedene Resultate gegeben: anämische Gehirnsubstanz, keine endothelischen Veränderungen, höchst spärliche Plasmodien.

---

29) Fortschritte der Medicin. Bd. 6. 1888.

30) Atti della R. Accademia medica di Roma. 1890.

31) Wenn wir von Phagocyten und Phagocytose sprechen, so wollen wir nicht behaupten, dass diese Funktion der weissen Blutkörperchen bei der Malaria ganz die Bedeutung hat, die ihr in der Metschnikoff'schen Theorie zugewiesen wird. Wir haben kein Recht zu der Behauptung, dass die lebenden Parasitenformen beim Heilungsprozess nur durch ihre Einschliessung in das weisse Blutkörperchen vernichtet werden; im Gegentheil lassen viele der genannten Beobachtungen die Annahme zu, dass der Tod des im Plasma freien Parasiten keine Seltenheit ist. Andererseits haben wir kein Recht zu der Behauptung, dass alle Dauerformen — die Sporen —, welche in die Phagocyten eingeschlossen sind, dort durch letztere vernichtet werden.

Bei der Milz wiegen gewöhnlich die Thatsachen vor, welche auf Phagocyten des Pigments, die Parasiten der rothen necrotischen Blutkörperchen hinweisen. Die Pulpastränge sind von einer ungeheuren Menge rother Blutkörperchen invadirt, welche die Elemente der Stränge entfernen und zum grossen Theile den Parasiten enthalten. In vielen Fällen wiegen die pigmentirten Formen vor, in einigen Fällen sind die Sporenbildungen zahlreich. Die Halbmonde fehlen selten, aber im Allgemeinen sind sie in geringerer Zahl als die anderen Formen vorhanden. In den Pulpasträngen ziehen mehr als die parasitären Elemente die grossen weissen Blutzellen die Aufmerksamkeit auf sich. Sie enthalten Pigmentmassen, rothe veränderte Blutkörperchen, plasmodientragende Körperchen und häufig ganze Sporulationsformen oder auch entfärbte, den Parasiten enthaltende Körperchen.

Die Lymphocyten der Follikel Malpighi's enthalten kein Pigment.

Während die Capillaren im Allgemeinen parasitenreich sind, enthalten die Milzvenen, besonders in ihren Verzweigungen mit ziemlich weitem Durchmesser deren wenige. In einigen Fällen sieht man überhaupt keine Parasiten. Im ersten Fall sind die Parasiten den zarten Venenwänden, welche dem Gewebe der interfolliculären Stränge benachbart sind, angelagert, zusammen mit den Macrophagen, die mit Pigment oder den Ueberbleibseln der rothen Blutkörperchen erfüllt sind, während die normalen rothen Blutkörperchen sich im Centrum des Blutgefässes anhäufen. Die Untersuchung der Milz, mehr als die der anderen Organe, zeigt uns die Art und Weise, wie sich die Befreiung des Organismus vom Parasiten vollzieht. Sie kommt hauptsächlich durch Einschliessung in die grossen Phagocyten, in zweiter Linie durch die in die Endothelien zu Stande und vollzieht sich nicht nur durch Einschliessung der erwachsenen pigmentirten Formen und der ganzen Sporenbildungen, sondern auch durch die der kleinen endoglobulären Parasiten, wenn die rothen, sie enthaltenden Blutkörperchen eine vorzeitige Necrose erleiden (entfärbte messingfarbene Blutkörperchen), ein Fall, der bei den relativ leichten Fiebern (Tertiana, Quartana) sehr selten eintritt.

Was die Veränderungen der Leber anbetrifft, so bestätigt Rignani grösstentheils die schon von Guarnieri[32]) beobachteten Thatsachen: Er beschreibt wie Guarnieri die pigmenttragenden Macrocyten, welche in einigen Fällen das ganze Licht der intralobulären Capillaren einnehmen, die Pigmentirung in den Endothelien und in den Sternzellen Kupffer's. Die Parasiten sind im Allgemeinen

[32]) Atti della R. Accademia medica di Roma. 1887.

spärlich und bieten in der Leber dieselbe Varietät der Formen dar, die bei der Milz bemerkt wurden; gewöhnlich sind sie zahlreicher in den Pfortadern und im Capillarnetz als in den Venae sublobulares, wo die melaniferen Leukocyten vorwiegen. Wie grosse Varietät in der Ausdehnung der Melanose herrscht (z. B. enthält in einem Falle von Pern. algida die Leber gar kein Pigment), so kann auch die von den melaniferen Macrophagen bewirkte Obstruction der intrahepatischen Capillaren fehlen, selbst in Fällen sehr schwerer Perniciosa comatosa. Im Parenchym finden sich ausser den nekrotischen Zonen mit ihren verschiedenen Arten und ausser den Phänomenen cellulärer Neubildung, die, wie Guarnieri beschrieb, letztere begleiten, auch zahlreiche mit gelblich glänzenden Klümpchen erfüllte, hepatische Elemente vor. Die Klümpchen sind den in die globuliferen Zellen eingeschlossenen Hämoglobinfragmenten ähnlich und reagiren auf Eisen. Dieser Befund bezeugt die durch die Leber stattfindende Elimination der colorirenden Substanz der amöbiferen rothen Blutkörperchen, welche von vorzeitiger Necrose betroffen sind. Dadurch entsteht die Polycholie der Perniciosa und der polycholische Icterus (hämatogene Icterus), der einige schwere Malariafieber begleitet.

In den Lungen ist das alveoläre Capillarnetz im Allgemeinen mit grossen pigmentirten oder globuliferen Phagocyten injicirt, die häufig Zeichen von Degeneration zeigen. Diese Phagocyten sieht man dann in den Venen in grossen Anhäufungen angesammelt, die den Wänden des Blutgefässes angelagert sind. Von letzteren nehmen sie manchmal, im Querschnitt gesehen, fast ein Drittel ein. Was die Parasiten betrifft, so kann man im Allgemeinen sagen, es wiegen in der Lunge die Formen vor, die bei den einzelnen Fällen in grösserer Quantität im Gehirn vorhanden waren. Selten sieht man pigmentirte Endothelien in den Capillaren oder in den kleinen Venen; noch seltener, ja nur ausnahmsweise sieht man pigmentirte Leukocyten innerhalb einer Alveole. In den Fällen von Pneumonie und Bronchopneumonie treten die pigmentirten Leukocyten nicht auf, um an dem entzündlichen Exsudat theilzunehmen (eine bereits von Marchiafava und Guarnieri hervorgehobene Thatsache). Das Exsudat besteht aus den gewöhnlichen polynucleären Leukocyten.

Die Alterationen der Nieren sind im allgemeinen leichte. Die Anzahl der Parasiten, sowohl der endoglobulären als auch der in weisse Zellen eingeschlossenen ist im Allgemeinen sehr klein, wenn man sie mit dem Befund der anderen Organe vergleicht. Selten gelingt es, sie in den Blutgefässen der Knäuel zu sehen, während sie sich leicht in den intertubulären Capillaren während der verschiedenen Stadien bis zur Sporenbildung finden; in den grossen

Nierenadern sind sie äusserst spärlich und an einzelnen Präparaten sieht man sie überhaupt nicht.

Die Pigmentirung der Knäuel ist bekannt; bei diesen sieht man manchmal das Pigment in grosse weisse Zellen eingeschlossen, welche das ganze Knäuelgefäss obstruiren, manchmal scheint es in die Knäuelendothelien selbst eingeschlossen. In einigen Fällen ist eine Abblätterung und Degeneration der Epithelien der Bowmann'schen Kapsel vorhanden. Selten finden sich bemerkenswerthe und ausgedehnte Alterationen des Nieren-Parenchym (Coagulationsnekrose der Epithelien, besonders in den gewundenen Harnkanälchen). Diese Alterationen sind wahrscheinlich toxischen Ursprungs.

Im Darm der gewöhnlichen Perniciosen sind keine deutlichen Veränderungen mit blossem Auge sichtbar, ausser in einigen Fällen die Melanose. Bei mikroskopischer Untersuchung pflegt man dieselbe Vertheilung des parasitären Befundes in den Capillaren und den grösseren Blutgefässen zu beobachten, wie man sie bei den anderen Organen wahrnimmt. In einem Falle von Perniciosa cholerica sah man bei mikroskopischer Untersuchung die Schleimhaut des Magens und des Dünndarms geschwollen, intensiv hyperämisch, mit punktförmigen Hämorrhagien, von rothbrauner Farbe, die an den Milzsaft erinnerte, ferner die Lymphfollikel angeschwollen. Die mikroskopische Untersuchung erweist eine ungeheure Anhäufung von Parasiten in den Gefässen der Schleimhaut, welche davon gleichsam thrombirt sind, eine sehr ausgedehnte Nekrose an der Oberfläche der Schleimhaut mit darauf folgenden parvicellulären Infiltrationen.

Das Mark der Rippen stellt sich, wie bekannt, von rothbrauner Farbe dar, je nach dem Grade der Melanämie. Bei den langen Knochen z. B. dem Oberschenkel findet man meist das Mark im oberen und unteren Drittel des Knochens rothbraun, während es im mittleren Drittel gelbglänzend ist und wie Gelatine aussieht. Das Mark pflegt zart, fast flüssig zu sein. Die parasitären Formen obstruiren gewöhnlich das ganze Blutgefäss; es wiegen die erwachsenen Formen, die Spaltungen und in einigen Fällen die Halbmondformen vor. Parasitäre Formen finden sich auch ausserhalb der Blutgefässe, wo jedoch, wie bei der Milz, die grossen, zum Theil nekrotischen Phagocyten vorwiegen. Bei einigen Fällen sind in den Blutgefässen des Marks die rothen nucleirten Blutkörperchen reichlich vorhanden; und letztere enthalten niemals den Parasiten.

Die Hauptthatsachen, welche die Vertheilung der Parasiten in den Blutgefässen betreffen, lassen sich folgendermaassen zusammenfassen: Der parasitäre Befund ist stets in den kleinen Arterien und Capillaren viel bedeutender als in den grösseren Blutgefässen und

den Venen. Die erwachsenen Formen und die Sporenbildungen haben die Tendenz, sich in einigen Capillarnetzen, besonders im Gehirn, anzuhäufen, wo wegen des äusserst kleinen Durchmessers der Capillaren die Widerstände im Blutkreislauf grosse sind. Vom Gesichtspunkt der Häufigkeit der Sporulationsformen aus folgen auf das Gehirn: Lunge, Milz, Knochenmark, Leber, Darm. Die Halbmond- und Ovoidformen sind in Milz und Knochenmark zahlreicher als in den anderen Organen. Endlich in Milz, Knochenmark und Leber wiegen vor den endoglobulären oder freien die in die weissen Blutkörperchen eingeschlossenen Parasiten vor.

Diese anatomischen Thatsachen können einige klinische Symptome erläutern. So können die Verlangsamung des centralen Blutkreislaufes, die Gefässthrombosen etc. das Coma und die anderen Gehirnsymptome veranlassen. Die Verletzungen der Darm- und Magenschleimhaut, welche auf die parasitäre Invasion folgen, geben eine genügende Erklärung für die Symptome der Perniciosa cholerica. Die beschriebenen, meist leichten Läsionen in den Nieren erklären uns die vorübergehende Albuminurie bei Malariakranken. Die acute Milzschwellung entsteht nach Bignami durch verschiedene Faktoren nämlich durch Ablagerung einer bedeutenden Anzahl entarteter rother Blutkörperchen in der Milz, ferner pigmentirter, globuliferer, plasmodioferer Leukocyten und endlich nekrotischer Endothelien sowie Leukocyten. Ausserdem muss man beachten, dass das Blut bei seinem Weg durch die Milz nicht nur die obengenannten Elemente, sondern auch viele parasitäre Formen dort lässt, und dass auch die Milzelemente, welche häufig Anzeichen von Kerntheilung haben, eine phagocytäre Wirkung ausüben. Desswegen ist die acute Milzschwellung bei Malaria zum grossen Theile ein sporogener Tumor.

Die Ursachen der Perniciosität sind noch nicht aufgeklärt.

Kürzlich beschrieb Marchiafava[33]) an einem Fall von Perniciosa mit Bulbärparalyse die Veränderungen der Bulbärkörner (Hypoglossus etc.) und hielt diese Paralyse für eine Folge von parasitärer Invasion.

Bei derselben Gelegenheit untersuchten Bignami und Bastianelli die punktförmigen, von Marchiafava und Ferraresi beschriebenen Gehirn-Hämorrhagien und bemerkten folgende Thatsachen.

1. Diese Hamörrhagien finden sich in der weissen Substanz des Gehirns, der Brücke, der Medulla oblongata, nicht aber in der grauen Substanz.

2. Sie bestehen zum grössten Theil aus freien Parasiten und

[33]) Lavori del II. Congresso di medicina interna, Ottobre 1800.

normalen rothen Blutkörperchen, auch wenn die Capillaren mit plasmodientragenden rothen Blutkörperchen gefüllt sind.

3. Sie umgeben gewöhnlich ganz kleine Arterien und häufig thrombirte Blutgefässchen. Bei den hämoglobinurischen Fiebern beschreiben dieselben Forscher die degenerativen Alterationen der rothen Blutkörperchen, die man in diesen Fällen beobachtet hat, und verweilen besonders bei der vorzeitigen Nekrose, welcher viele von diesen erliegen, indem sie das Hämoglobin bald nach der Invasion des Parasiten verlieren.

B. Leichte Malariainfektionen.

Folgende Malariainfektionen sind in Hinblick auf die obengenannten abgeschwächt.

Schon wenn wir die Untersuchung des Blutes bei ein und demselben Kranken fortsetzen, welcher an Fiebern leidet, die sich mit Rückfällen vom Sommer bis Herbst und Winter, ja manchmal bis zum Frühling hinziehen, kann man constatiren, dass auf den Sommer-Herbst-Fiebertypus mit den betreffenden parasitären Formen bei den Winter- und Frühlingsrecidiven ein anderer parasitärer Befund und gewöhnlich die Interm. tertiana duplex folgt, worauf die Genesung eintritt.

Diese abgeschwächten Fieber sind in unserer Region mit schwerer Malaria, abgesehen davon, dass sie, wie eben gesagt, den Sommer-Herbstfiebern folgen, auch von primärer Invasion, und als solche treten sie in den Jahren mit schwerer Malaria im Sommer und Herbst selten auf, häufiger im Winter und Frühling, Jahreszeiten, in denen sie die vorherrschenden oder einzigen Fieber sind.

In den Zonen mit leichter Malaria z. B. jetzt in Deutschland (Rosenbach,[34]) Rosin,[35]) Quincke,[36]) Plehn[37]) und in Oesterreich (Paltauf[38]), v. Jacksch[39]) sind sie die einzigen Formen während der ganzen Fieber-Saison. Als abgeschwächte Fieber sind sie im Unterschied von den vorgenannten ziemlich häufig von einer fast constanten Intensität, manchmal auch, wenn sie lange Zeit ohne specifische Behandlung bleiben. Bisweilen ist jedoch die Constanz der Infection von kurzer Dauer: Es giebt sonach Typen von anteponirendem und postponirendem Tertian- und Quartanfieber. Manchmal nähern sich die Anfälle einander, so dass auch diese Fieber den

[34]) Deutsche mediz. Wochenschrift No. 16. 1890.

[35]) Ibidem.

[36]) Mittheilungen für den Verein Schleswig-Holsteinischer Aerzte, 12. Heft. 1890.

[37]) Berliner klin. Wochenschrift No. 13. 1890. — Zeitschrift für Hygiene. Bd. VIII. 1890. — Aetiologische und klinische Malaria-Studien. Berlin 1890.

[38]) Wiener klin. Wochenschrift No. 2—3. 1890.

[39]) Prager med. Wochenschrift No. 4. 1890.

Typus von Febris subintrans oder subcontinuirlichem Fieber annehmen, mit einem Blutbefund wie bei Tertiana oder Quartana (Antolisei), jedoch mit Formen von schnellem Entwickelungscyklus und vorzeitiger Sporenbildung.

Die ätiologische Erklärung für die Constanz der Infection kann man noch nicht mit Sicherheit geben. Wir wissen nur, wie wir sehen werden, dass speciell bei Tertiana eine grössere oder geringere Zahl von Parasiten, anstatt Sporen zu bilden, so zu sagen von selbst, bei jedem Anfalle stirbt, wie das übrigens auch bei den Sommer-Herbstfiebern geschieht.

Ausserdem entspricht die Zahl der invadirten roten Blutkörperchen, wie man das speziell bei der Quartana beobachten kann, nicht der Zahl von Sporen bei den vor dem Anfall cirkulirenden Sporulationsformen. Wie es scheint, geht eine gewisse Anzahl von Sporen bei jedem Anfall zu Grunde (Antolisei). Jedoch können wir nicht mit grösserer Genauigkeit angeben, wie und wie weit ein jeder dieser Vorgänge oder alle beide zusammen dazu beitragen, die Constanz der Infection aufrecht zu erhalten.

Uebrigens neigen diese abgeschwächten Fieber auch leicht zur Heilung, sei es mit Hülfe von Chinin oder von selbst. Dunkel ist noch der Mechanismus, wodurch diese Selbstheilung stattfindet: vielleicht wird er demjenigen analog sein, durch welchen sich die Constanz der Infection aufrecht erhält. Bestimmt wissen wir, dass sich die Selbstheilung bei der Quartana weniger häufig als bei der Tertiana kundgiebt. Ganz besonders die Frühlings-Tertianfieber haben diese Tendenz, was auch die alten Aerzte (Sydenham, Minzi etc.) wohl wussten. Dem entsprechend findet auch die Zerstörung der rothen Blutkörperchen weriger schnell statt, und die Regeneration des Blutes ist verhältnissmässig schneller. Dionisi zeigte, dass bei den Frühlings-Malariafiebern während der Fieberperiode stets schnelle und fast vollständige Regeneration der rothen Blutkörperchen stattfindet. Und so tritt nicht, wie bei den Sommer-Herbstfiebern, eine schnelle und schwere Kachexie ein.

Diese abgeschwächten Infectionen sind meist, wie bekannt, deutlich intermittirend und treten in zwei Haupttypen von Fiebern auf, mit längeren Intervallen als die vorgenannten, d. h. mit Tertian- und Quartantypen,

Tertiantypus.

Der Entwickelungscyklus des Parasiten ist, wie Golgi[40]) zeigte, folgender: kleine amöboide Formen, die, während sie wachsen, (Ta-

[40]) Loc. cit.

fel II, Fig. 7—13) schnell mit schwarzem Pigment versehen werden, sie bewahren die lebhafte Amöboidbewegung: auch die schwarzen Körnchen, welche im Allgemeinen feiner sind als bei Quartana, bewegen sich lebhaft. Das vom Parasiten invadirte Blutkörperchen schwillt auf, das Hämoglobin verändert sich an der invadirten Seite, entweder indem es sich entfärbt oder indem es die Farbe von altem Messing annimmt (Bastianelli, Bignami[41]), wie wir das bei den kleinen Parasiten der Quotidiana kennen.

Durch Färbung am frischen Präparat mit in Ascitesflüssigkeit gelöstem Methylenblau bringt man bei den sich entwickelnden Formen leicht ein mehr färbbares Ectoplasma, ein wenig oder garnicht färbbares Entoplasma und einen Kern (Fig. 14—16) zur Erscheinung[42]; man kann auch das ganze Entoplasma als Theil des Kernes und diesen als blasenähnlich ansehen.

Die Sporulation bei den grossen Formen d. h. bei denjenigen, wo das ganze rothe Blutkörperchen invadirt ist, findet in der Weise statt, die wir zuerst im Jahre 1885 abgebildet[43]) (Fig. 20) und mit folgenden Worten beschrieben haben:

„Man sieht auch runde pigmentirte Körper, in denen ein Anfang von Spaltung sichtbar ist, andere, in denen diese Spaltung ausgesprochener, endlich noch andere, in denen sie vollständig geworden ist, sodass der ganze Körper aus einer Zusammenlagerung von Körperchen besteht. Während diese Spaltung vor sich geht, begiebt sich das Pigment nach und nach, indem es sich sammelt, in die Zwischenräume zwischen den Tochterkörperchen, bis sich alles in dem centralen Theile ansammelt. Die aus Körperchen bestehende Zusammenlagerung nimmt allmählich durch successive Trennung der Körperchen selbst, welchen man auch frei begegnet, an Volumen ab. In diesen Körperchen wurden amöboide Bewegungen nicht gesehen. Ihr Aussehen gleicht dennoch dem derjenigen Körperchen, die man im Innern der rothen Blutscheiben findet; dies zeigt sich augenscheinlich, nach der Färbung, mit welcher sie entweder homogen gefärbt erscheinen, oder mit centraler Vacuole und ringförmig aussehend, genau wie jene, die innerhalb der rothen Blutscheiben beschrieben wurden. Aber noch mehr: Bisweilen findet man, wenn man einen hyalinen pigmentirten Körper unter dem Mikroskop betrachtet, nach zwei bis drei Stunden denselben in die erwähnten Körperchen zerspalten."

Die Sporulation kann auch vorzeitig stattfinden, d. h. (Fig. 24 bis 29) bei den parasitären Formen, welche nicht das ganze rothe

[41]) Riforma media. Giugno 1890.
[42]) Fortschritte der Medicin. Bd. VII. 1889.
[43]) Fortschritte der Medicin. Bd. III. S. 244. 1885.

Blutkörperchen invadirt haben. In solchem Falle sieht man Anhäufungen von 5—10 Sporen rings um das Pigmentklümpchen und zuweilen eine partielle Sporulation d. h. nur von einem Theil des Parasiten.

Die Sporulation, welcher Golgi die Hauptbedeutung beilegte (Fig. 21, 23), d. h. diejenige, welche aus einem Sporenkranz um einen pigmentirten Centralkörper besteht, und welche von einer Membran umgeben ist, wurde von uns sehr selten beobachtet und von Antolisei, der mit grosser Sorgfalt eine Reihe von Tertianafällen studirt hat, gar nicht gesehen.

Die voll entwickelten Formen, welche nicht bis zur Sporenbildung gelangen, und die kleineren, welche aus den rothen Blutkörperchen hervorgehen, degeneriren, wenn sie zu freiem Leben im Plasma gelangt sind.

Verschiedenartig[44]) sind die Entartungsformen (Fig. 28—32). Man kann leicht im Serum runde pigmentirte Körperchen von verschiedener Grösse, die aber stets kleiner als ein rothes Blutkörperchen sind, sehen. Diese Körperchen sind entweder parasitäre Formen, welche aus dem rothen Blutkörperchen während der Entwickelung hervorgegangen sind, oder kommen von der Zerstückelung grösserer parasitärer Massen, die sich frei im Plasma befinden. Plehn glaubt noch, diese Zerstückelung sei nicht degenerativ, sondern stelle eine andere Entwickelungsweise dar, die daher von der Sporulation verschieden wäre. Zur Stütze dieser Hypothese beruft er sich auf die lange Dauer der Lebensfähigkeit und der lebhaften Bewegungen der kleinen, aus der Zerstückelung hervorgehenden Massen. Dieses Kriterium der Bewegung ist jedoch nur von sehr beschränktem Werthe; nicht jede protoplasmatische Masse, die sich bewegt, ist ein lebendes Wesen, im Gegentheil werden wir sogleich sehen, wie die parasitären, dem Tode nahen Formen besonders beweglich sind; andererseits hat Niemand diese kleinen Massen, welche aus der Zerstückelung hervorgehen, in das rothe Blutkörperchen wieder eintreten sehen, um die Entwickelung zu vervollständigen, oder, wie Plehn annimmt, die Entwickelung im Plasma zu vollenden. Für so typisch endoglobuläre Parasiten, die im Blut auf Kosten des Hämoglobins leben, ist die Möglichkeit eines vollkommen freien Lebens im Plasma eine reine Hypothese, die sich bis jetzt auf keine Thatsachen stützen kann. Auch kann man bei parasitären Formen, die so gross wie ein rothes Blutkörperchen sind, leicht beobachten, dass die Bewegung der schwarzen Körnchen aufhört; diese ziehen sich zusammen und während dessen wird das Plasma in progressiver Weise blass, die Con-

---

44) Riforma medica. Luglio 1889.

touren des Parasiten verlieren sich, bis man nur noch die Ueberbleibsel der schwarzen Körnchen sieht.

Häufig werden auch die Parasiten gleichsam wassersüchtig, d. h. 2—3 Mal und manchmal 4—5 Mal so gross wie ein rothes Blutkörperchen. Und dann hebt sich unter heftigster Bewegung der schwarzen Körnchen meistens an der Seite, ein klarer, runder, von schwarzen Körnchen vollkommen freier Raum ab. Dieser klare Raum stellt einen blasenähnlichen Kern dar und enthält häufig ein lichtbrechendes Körperchen, welches das Kernkörperchen ist; oder falls man dieses als Kern betrachtet, so stellt der klare Raum das Entoplasma dar. Nach einer gewissen Zeit hört die Bewegung der schwarzen Körnchen auf, das um den Kern befindliche Plasma wird blass und blässer, bis es durchsichtig erscheint; nach verschiedenen Deformationen folgt der Kern demselben Weg, und schliesslich bleibt vom Parasiten nur ein Klümpchen schwarzer Körnchen übrig.

Manchmal vacuolisirt, nachdem der Kern erschienen ist oder auch nicht, während die schwarzen Körnchen sich zu bewegen aufhören und sich anzuhäufen bestreben, das perinucleare Plasma, d. h. es theilt sich nach und nach in runde Partikel von meist sehr verschiedener Grösse, von kleinen punktähnlichen Granulationen bis zu Körpern, die $^1/_5$—$^1/_6$ so gross sind wie ein rothes Blutkörperchen. Ein Theil dieser Partikelchen löst sich und trennt sich ab; oder man sieht, wie sie blass werden und sich zusammenziehen; in Kurzem bleiben dann von dem ganzen Körper nur die schwarzen Körnchen übrig. Es ist daher unmöglich, mit Plehn anzunehmen, dass diese Zertheilung eine Art Sporulation darstelle.

In anderen Fällen gehen dem Tode agonische Erscheinungen voran, welche von einigen Autoren (Laveran, Richard etc.) noch immer nicht hinreichend erklärt worden sind. Die parasitären Körper nämlich stossen unter lebhaftester Bewegung der schwarzen Körnchen höchst fein punktirte, rundliche Massen aus. Oder sie stossen auch 1—3 Geisseln aus. Man hat somit geisselartige Körperchen, analog denjenigen der Sommer-Herbstfieber; mit dem Unterschied jedoch, dass bei Tertiana die geisseltragenden Parasiten sich nicht verkleinern, dass ferner die schwarzen Körnchen nicht kranzartig angehäuft sind und weder im Centrum einen dunkelröthlichen Kern noch an der Peripherie die bei den geisseltragenden Formen der anderen Fieber beschriebenen Körperchen haben. Auch hier hat man vielmehr schnelles Aufhören der so lebhaften Bewegungen und Loslösung oder Verschwinden der Geisseln, worauf der Parasit wie gewöhnlich durch Degeneration untergeht.

So kann also nur eine oberflächliche oder begrenzte Beobachtung diese geisseltragenden Formen verschieden erklären von dem,

was sie sind, nämlich agonische Formen, und glauben machen, die Geisseln seien höchst vollkommene Parasiten (Laveran) oder die ganze geisseltragende Form sei eine besondere parasitäre Form (Polimitus von Danilewsky).

Eine Art des Tertiantypus hat man, wenn zwei Generationen von Parasiten in ihrer Entwickelung derartig abwechseln, dass jeden Tag einer von ihnen zur Reife gelangt. Man hat alsdann eine Tertiana duplex, welche klinisch eine Febris quotidiana ist, aber ätiologisch mit einem Tertianparasiten in Verbindung steht und daher nicht mit der wahren Sommer-Herbst-Quotidiana verwechselt werden darf. Dieser entspricht, wie wir sahen, eine parasitäre Form, die ihre Entwickelung annähernd innerhalb eines Tages vollendet. Die Tertiana duplex ist daher eine bitertianäre Quotidiana.

Man kennt auch die Interm. tertiana duplicata. Wahrscheinlich giebt es zwei Generationen von Parasiten, die auf einander folgen und an ein und demselben Tage in einem gewissen Abstand von einander ihre Entwickelung vollenden. Es fehlen jedoch diesbezügliche Specialbeobachtungen.

Endlich muss man bemerken, dass man nicht immer den ganzen Entwickelungscyklus des Parasiten bei der Tertiana im cirkulirenden Blut beobachten kann. Die Sporulation geschieht bisweilen vorwiegend in den Blutgefässen einiger Organe; und so sieht man mitunter auch bei der Tertiana (Antolisei), ebenso wie wir bei der Quotidiana gezeigt haben, nur in dem durch Punktion entleerten Milzblute den vollkommenen Entwickelungscyklus des Parasiten, d. h. bis zur Sporulation. Dieses Kriterium muss man daher anwenden, bevor man definitiv den Schluss zieht, dass bei den leichten Malariafiebern, die man jetzt in Deutschland beobachtet, nicht gewisse Sporulationsformen, die bei uns beobachtet werden, vorkommen.

Quartan-Typus.

Wie Golgi[45]) zuerst gezeigt, vollendet sich in drei Tagen der Entwickelungscyklus des Parasiten und zwar in folgender Reihenfolge (Tafel II, Fig. 33—46): Kleine amöboide Formen, welche sich schnell pigmentiren; pigmentirte rundliche, wenig bewegliche Massen, welche Pseudopodien weder ausstossen noch einziehen, und bei denen die Bewegung der schwarzen Körnchen, welche ein wenig grösser als bei der Tertiana sind, eine ziemlich langsame ist. Die Formen wachsen stufenweise, bis sie das ganze rothe Blutkörperchen invadirt haben, ohne seine Form zu verändern, und indem sie die hämoglobinhaltige Substanz bis zum letzten Residuum bewahren. Die Sporu-

[45]) Archivio per le scienze mediche. Vol. X. 1886.

lation findet in der schon bei der Tertiana beschriebenen Art und Weise statt: die Differenz besteht darin, dass ein einziger Sporenkreis (9—12) um das Pigmentklümpchen vorhanden ist, dass die einzelnen Sporen von Anfang an etwa gänseblumenartig verlängert sind und im Centrum ein lichtbrechendes Körperchen haben.

Auch bei der Quartana wie bei der Tertiana kann die Sporulation vorzeitig sein, d. h. bei Parasiten, welche das rothe Blutkörperchen nicht völlig invadirt haben. Man hat so einen Kreis von höchstens 6—8 Sporen um das Pigmentklümpchen. Während eine grössere oder geringere Zahl von Formen zur Sporulation gelangt, gelangen andere, aber weniger häufig als bei der Tertiana und Quotidiana, zu freiem Leben im Plasma, wo sie degeneriren, indem nach Bastianelli und Bignami[46]) das Pigment unbeweglich oder wenig beweglich bleibt, in kleine runde Massen zerstückelt und langsam oscillirende Geisseln ausstösst (Fig. 47).

Wenn sich im Blute zwei oder drei Generationen dieser Parasiten befinden, ist der Typus des Fiebers biquartanär resp. triquartanär. Dieser hat alsdann ganz den Anschein einer Quotidiana, welche sich jedoch nach dem Blutbefund (Antolisei) von der wahren Quotidiana und der bitertianären Quotidiana unterscheidet. Man hat sonach eine andere Form von Quotidiana, nämlich eine triquartanäre Quotidiana.

Den ganzen Entwickelungscyklus des Parasiten beobachtet man bei der Quartana direkt am Fingerblut.

Giebt es andere gut definirte Fiebertypen, denen andere gut definirte parasitäre Formen, welche jedoch von den obenbehandelten verschieden sind, entsprechen?

Bekanntlich wurden als seltene Fälle isolirte Fieberaccesse beschrieben, die nach apyretischen Intervallen von langer Dauer (5, 6, 7 . . . 14, 15 . . . 30 Tage) wiederkehrten. Diese Fälle müssen auch bei uns sehr selten sein; wir haben keinen derartigen beobachtet. Hingegen kann man oft genug Gruppen von Fieberanfällen mit am häufigsten quotidianem Typus beobachten, weche alle 8, 10. 15 und mehr Tage wiederkehren: und man kann sie besonders bei denjenigen bemerken, welche an der Malariainfection im Sommer und Herbst erkrankten und nachher, manchmal bis zum folgenden Frühling von Zeit zu Zeit an Malariafieber leiden. Jeder Arzt bei uns sieht sie als Recidive an. Golgi hingegen[47]) so weit man wenigstens nach dem Beispiel, welches er dafür anführt, urtheilen kann, fasst diese Fieber, die er für selten hält, unter dem Namen von unregelmässigen Fiebern zusammen, und bei diesen hält er die Halbmondformen für charak-

[46]) Loc. cit.

[47]) Ziegler's Beiträge loc. cit.

teristisch, die er sonach als die parasitäre Varietät der unregelmässigen Fieber betrachtet und von denen er glaubt, sie hätten einen Evolutionscyklus, der sich innerhalb einer variablen Zeitgrenze schlösse.

Jedoch ist die Unregelmässigkeit dieser Fieber nur scheinbar, und so unregelmässig können nicht nur die Sommer-Herbstfieber, bei denen sich gerade, wie wir gesagt, die halbmondförmigen Körperchen finden, sondern auch die Tertian- und Quartanfieber werden, besonders wenn sowohl die einen wie die anderen seit langer Zeit andauern und der normale Entwicklungscyklus des Parasiten durch die specifische Behandlung modificirt wird.

Anstatt als irreguläre Fieber betrachtet man sie bei unseren Aerzten mit Recht als Recidive mit langen apyretischen Intervallen von verschiedener, manchmal ziemlich regulärer Dauer; um so mehr als, wie schon erwähnt, Bignami und Bastianelli beobachteten, auch die Recidive der Sommer- und Herbstfieber ziemlich regelmässig stattfinden, nämlich alle 9, 10 . . . 15 Tage, entsprechend der langen Dauer der Incubationszeit, wie sich bei der experimentellen Reproduction der Malariafieber zeigt.

Was die isolirten Fieberanfälle, welche in Zwischenräumen von 5 . . . 15 Tagen (Quintana, Quindecimana) wiederkehren, betrifft, so sind das seltene Fälle, die man bisher noch nicht durch methodische Blutbeobachtungen hat kontrolliren können.

In allen von so vielen Beobachtern studirten Fieberanfällen fanden sich bisher keine parasitären Formen, die von den den obengenannten drei Hauptfiebertypen entsprechenden, abwichen.

In gewissen Fällen jedoch hat man gemischte parasitäre Befunde, nämlich von Tertiana und Quartana, von Quotidiana und Tertiana. Wie wir sagten, folgt vom Herbst bis zum Winter und zum Frühling auf die Fieber mit amöboidem und halbmondförmigem Befund das Tertianfieber mit seinem charakteristischen Befund.

Vorher jedoch ist eine Zwischenperiode, während welcher man im Blute sowohl die einen als die anderen parasitären Formen zusammenfindet. Ferner giebt es Fälle, bei welchen, wie das auch Plehn richtig bemerkt, die von Golgi zwischen Tertiana- und Quartanafieber aufgestellten differentiellen Charaktere nicht rein auftreten. Diese Thatsachen hängen mit der Frage zusammen, ob die parasitären Varietäten der Quotidiana, Tertiana und Quartana stabile sind, oder ob sich die eine im Blut oder vielleicht auch im Boden in die andere umwandeln kann.

Was die mögliche Transformation im Blute betrifft, so schien es, als ob die Experimente mit Inoculation von Malariablut leicht und widerspruchslos die Frage hätten lösen können. Die Inoculation von menschlichem Malariablut in Thiere, auch in die dem Men-

schen am nächsten stehenden, sind stets negativ ausgefallen, wie oft sie auch unter den verschiedenartigsten Bedingungen wiederholt wurden. Von Mensch zu Mensch jedoch sind sie immer gelungen. Aber wegen der Schwierigkeiten, am Menschen zu experimentiren (obwohl die Untersuchung des Blutes und das specifische Heilmittel vor schweren Folgen schützen), ist die Zahl der bisher von Gerhardt festgestellten Fälle bis jetzt[48]) zu gering. In einigen Fällen reproducirten sich der Typus und die correspondirende Parasitenform, in einem anderen Falle hingegen ein anderer Typus mit anderen Parasitenformen: z. B. nach Inoculation von Blut eines Quartanafalles mit entsprechendem parasitärem Befund reproducirten sich Herbst-Sommerfieber mit zuerst nur amöboidem, später amöboidem und halbmondförmigem Befund. Die Erklärung für diese Verschiedenheit ist noch im Reich der Hypothese.

Die Malariainfektion schliesst andere folgende oder begleitende Infectionen keineswegs aus. Halten wir uns speciell an die letzteren, welche man heut zu Tage als Misch-Infektionen betrachtet und Corti Febres proportionatae nannte, so haben wir auch durch Blutuntersuchung und manchmal mit dem anatomisch-pathologischen Befund als zusammen mit Malaria vorkommend festgestellt: Tuberkulose (obgleich einige behaupten, dass diese Krankheit die Malaria ausschliesst), Pneumonie und Bronchopneumonie mit dem Diplococcus lanceolatus, Erysipel auch mit darauf folgender Septicämie mit Streptococcus, Pocken, Enterocolitis ulcerosa. Es giebt auch gewisse Typhusfälle mit concomitirender leichter Malaria und andere, in denen die Malariainfektion während der Reconvalescenz auftritt. Was das sogenannte typhomalariöse Fieber betrifft, so constatiren alle Autoren übereinstimmend die grosse Widerstandsfähigkeit dieses Fiebers gegen das Chinin. Die Blutuntersuchung in den Fällen, die so oder auch als intermittirend typhöse Fieber diagnosticirt worden sind, hat uns nicht die doppelte Infection bewiesen. Die wenigen, mit Autopsie publicirten Fälle zeigen ausser den klassischen Läsionen des Abdominaltyphus melanotische und nicht melanämische Organe, also nicht concomitirende, sondern abgelaufene Malaria. Es scheint auch, die Malaria könne, wie in Indochina, die Cholera begleiten und, wie in Ostindien, das gelbe Fieber.

Blutuntersuchungen bei anderen Säugethieren.

Blutuntersuchungen bei anderen, aus Malariagegenden (römische Campagna) stammenden Säugethieren haben wir ausser bei den

[48]) Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. VII. 1884. — Fortschritte der Medizin. Bd. III. 1885. Riforma medica. Settembre, Ottobre, Novembre 1889.

gewöhnlichen Thieren z. B. beim Pferd (häufig in Fällen, in denen die Thierärzte Malaria vermutheten) auch beim Rinopholus ferrum equinum, Erynaceus europaeus und Talpa europaea gemacht und zwar stets mit negativem Resultat. Trotzdem glauben wir, muss man die Beobachtungen fortsetzen und erweitern. Die Blutuntersuchungen von Th. Smith[49]) an Rindern, die mit sogenanntem Texasfieber behaftet waren, und bei denen er in den rothen Blutkörperchen protoplasmatische Körperchen gefunden hat, genügen noch nicht, um einen exakten Vergleich mit dem Malariabefunde anzustellen.

II. Blutuntersuchungen bei den Vögeln.

Danilewsky ist der Erste gewesen,[50]) der die Blutparasiten bei Malariainfektion mit den von ihm bei den Vögeln entdeckten verglich; ja er hat geradezu versucht, beide mit einander zu identificiren. Er kannte jedoch bei den Vögeln nur eine einzige parasitäre Form, und das Malariablut war ihm nur aus Abbildungen bekannt. Indem er so buchstäblich den Ideen Laveran's folgte, legte er den Hauptwerth auf die geisseltragenden Körperchen, auf die filaments mobiles, auf die pigmentirten und Halbmondformen, und betrachtete alle diese als von einander unabhängige Parasiten, sowohl im Malariablut als bei Vögeln. Grassi und Feletti,[51]) Kruse[52]) und Pfeiffer,[53]) welche andere Beobachtungen über die von Danilewsky entdeckte Form hinzufügten, haben mehr oder weniger genau die Beziehungen zwischen dieser und den Malariaparasiten behandelt. Die beiden italienischen Beobachter haben noch die Thatsache hinzugefügt, dass beim Passer hispaniolensis ausser der von Danilewsky eine andere parasitäre Form mit schnellem Entwickelungscyklus vorkommt, vollkommen ähnlich der von uns bei den Sommer-Herbstfiebern gefundenen. Celli und Sanfelice[54]) und fast gleichzeitig Grassi und Feletti[55]) haben ferner bei der Alauda arvensis eine andere von den beiden oben erwähnten abweichende parasitäre Form beobachtet und haben constatirt, dass man sowohl beim Menschen als bei den Vögeln an demselben Individuum entweder zwei (Grassi und Feletti) oder auch drei parasitäre Formen beobachten kann, welche sich mit den drei parasitären Formen der

---

[49]) The medical News. Dezember 21, 1889.

[50]) Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften. No. 21, 22. 1886.

[51]) Bollettino mensile dell' Accademia Gioenia in Catania. Fasc. XIII. u. XIV. 1890.

[52]) Virchow's Archiv. 121. Band. 1890.

[53]) Fortschritte der Medicin. VIII. Vol. 1890.

[54]) Annali dell' Istituto d'Igiene sperimentale dell' Università di Roma — Vol. I. (nuova serie). Fasc. 1⁰. 1891.

[55]) Bollettino mensile dell' Accademia Gioenia in Catania. Fasc. XVI. 1891.

Malaria vergleichen, aber nicht identificiren lassen, und sich unter einander durch verschiedene Charaktere, unter welchen wie beim Menschen die verschiedene Schnelligkeit des Entwickelungscyklus einer der hervorragendsten ist, unterscheiden. Auf Grund dieses Kriteriums haben wir:

A. Parasitäre Formen mit schnellem Entwickelungscyklus.

Wir beschreiben nach den Beobachtungen an der Athene noctua (Taf. III, Fig. 1—14), bei welcher manchmal diese einzige Form vorkommt. Das endoglobuläre Leben des Parasiten beginnt mit kleinen, runden, unbeweglichen Formen, anfangs sind sie ohne Pigment, aber bald nehmen sie ein ganz schwarzes Körnchen an, welches auch bei den kleinen Formen meist central ist. Das Protoplasma ist hyalin und bei den kleinen und mittleren Formen sehr lichtbrechend; bei diesen letzteren befindet sich das Pigment in einem meist centralen Klümpchen und ist häufig von Hämoglobinkörnchen oder Massen begleitet. Nur die kleinen und mittleren Formen gelangen zur Sporulation. Diese findet in identischer Weise wie bei der parasitischen Varietät des Quotidianfiebers statt. Von genannter Varietät unterscheidet sich dieser Cyklus nur durch den Mangel an amöboider Bewegung.

Ausser den Formen mit so schnellem Entwicklungscyklus nimmt man andere wahr, welche an den Befund der Sommer-Herbstfieber erinnern. Man sieht nämlich kleine Parasiten innerhalb rother, spindelförmiger, gefalteter Blutkörperchen, welche messingfarben und ohne sichtbare Kerne sind.

Ausserdem sieht man andere Formen von verschiedener Grösse, verlängert oder ovoid oder rund, endoglobulär oder frei. Diese Formen haben eine spezielle Physiognomie, nämlich homogen blasses Protoplasma, wenig Lichtbrechung, schwarzes, in ein einziges meist centrales Klümpchen gesammeltes Pigment, und begleitet von einigen ebenfalls schwarzen und unregelmässig vertheilten Körnchen. Sie haben niemals protoplasmatische Fortsätze noch Auszackungen.

Augenscheinlich erinnern diese dicken Formen des schnellen Entwickelungscyklus an die sogenannten Halbmonde der Malaria, auch deshalb, weil sie die kleinen Formen mit schneller Entwickelung begleiten und niemals weder Sporulation noch eine andere Multiplicationsart zeigen.

In analoger Weise haben einige, wenn sie im Plasma frei werden, als Conturen eine Cuticula von rothen Blutkörperchen und degeneriren leicht, indem sie manchmal auch Gemmationen zeigen.

Mit dem Multiplikationsvermögen dieser Parasiten steht ihr Parasitismus im innigsten Zusammenhang. In der Periode grösster Reproduction und wenn bis 5 und 6 Formen ein und dasselbe rothe Blut-

körperchen invadiren, findet stets der Tod des Thieres statt. Bei der Section sieht man die Milz schwarz und sehr vergrössert.

B. Parasitäre Formen mit beschleunigtem Entwickelungscyklus.

Bei der Alauda arvensis (Fig. 15—27) wiegen parasitäre rundliche Formen vor, die die Tendenz haben, das ganze rothe Blutkörperchen zu invadiren.

Der Entwickelungscyklus ist der folgende: Die kleinen Anfangsformen werden verlängert oder rund und haben dunkle, jedoch nicht schwarze Körnchen. Durch diesen Charakter und durch die geringere Lichtblendung unterscheiden sie sich, falls sie rund sind, von den Anfangsformen des vorhergehenden Entwickelungscyklus. Bei ihrer ferneren Entwickelung bleiben sie häufig an den Enden des rothen Blutkörperchens, verdrängen den Kern daraus, ja die grösseren überdecken ihn und drängen ihn gegen die Peripherie des rothen Blutkörperchens zurück. Durch die genannte frische Färbung tritt ein Ectoplasma und ein blasenähnlicher Kern (resp. Entoplasma und Kern) zu Tage.

Von den Melaninkörnchen sind einige grösser, andere kleiner, meist vertheilt und um ein Geringes weniger schwarz als bei den Formen mit schneller Entwickelung; manchmal bewahren sie bei diesen Formen die Tendenz, sich zu nähern.

Die Parasiten können auf verschiedener Entwickelungsstufe Sporen bilden. Man beobachtet deshalb Sporulationen von kleinen, mittleren, verlängerten und grossen Formen, welche fast das ganze rothe Blutkörperchen invadirt haben.

Bei allen Sporulationen ist das Pigment gewöhnlich nach dem Centrum zu angesammelt und ringsherum stellen sich die Sporen, welche rundlich sind und einen mehr lichtbrechenden Contour haben.

Wegen dieser Sporulationsweise, wegen der rundlichen Form erinnern diese Parasiten der Alauda an die der Tertiana, denen sie auch durch die Phase freien Lebens im Plasma ähneln. Hier können sich frei, entweder an den übrig bleibenden Kern des rothen Blutkörperchens angehängt oder nicht, alle parasitären von den kleinsten bis zu den grössten Formen finden.

Die verlängerten Formen werden rund, und indem sie alsdann während der Bewegung der Körperchen degeneriren, stossen sie häufig Geisseln aus, welche sich nach einer mehr oder weniger lebhaften Oscillation loslösen und die übrig bleibende Masse endet mit vollkommener Degeneration, wie man das so häufig bei der Tertiana sieht. Wie schon bemerkt, hat Danilewsky Unrecht, wenn er diese Degenerationsformen als üppige Hauptformen deutet.

Die parasitäre Wirkung der Alauda-Mikroorganismen ist ein wenig geringer als die der vorgenannten Parasiten. Wenn jedoch eine active Multiplication andauert, gehen die Thiere mit Tode ab.

Bei der Alauda finden sich ausser dieser uud den vorgenannten noch die

C. Parasitären Formen mit langsamer Entwicklung.

Stets allein finden sich diese bei der Columba livia domestica (Grassi und Feletti) und bei der Columba livia, manchmal auch beim Passer hispaniolensis und italicus sowie bei der Athene noctua.

Der Entwickelungscyklus bei der Columba livia schliesst sich frühestens in 8 Tagen und spätestens in einer schwer zu präcisirenden Zeit, weil ein Entwickelungsstillstand bei der letzten Phase der grossen Formen eintreten kann. Bei der Athene noctua schliesst sich der Entwickelungscyklus bis zu den grossen Formen in 4—5 Tagen, aber dann tritt ein Stillstand ein. Wenn man als Typus für die Beschreibung den nimmt, welchen man bei diesem Thiere sieht (Fig. 29—39), so bemerkt man, dass kleine rundliche unbewegliche Formen von blassgrauer Farbe, wenig lichtblendend und zuerst ohne Pigmentkörnchen, dann mit einem oder wenigen blasenähnlichen Körnchen zu erscheinen anfangen. Sie streben sofort, sich zu verlängern, während sie sich seitlich vom Kerne in der Hauptachsenrichtung des rothen Blutkörperchens aufstellen. Mit Hülfe der genannten Färbung des frischen Präparats bringt man leicht eine Struktur zur Erscheinung, die der bei den oben genannten Parasiten bezeichneten vollkommen analog ist. Während die kleinen Formen unbeweglich sind, stossen sie, wenn sie grösser sind, von ihren äussersten Enden protoplasmatische Fortsätze oder Pseudopodien aus. Die grossen Formen, welche ungefähr die Hälfte eines rothen Blutkörperchens invadirt haben, zeigen häufig einen regulär ausgezackten Contour, der an den Polen am deutlichsten ist, wo man auch losgelöste oder im Begriff der Loslösung befindliche rothe Körperchen mit einem centralen Pünktchen sehen kann. Wir vermuthen, dass diese Körperchen die Sporen sind, da sie den jüngsten endoglobulären Formen ähneln und wir manchmal den ausgezackten Formen die kleinen endoglobulären Formen folgen sahen.

Die grössten Formen können nicht nur um den Kern kreisen, sondern auch das ganze rothe Blutkörperchen mit einziger Ausnahme der Kernzone invadiren. Auch hier ist ausser dem endoglobulären Leben die Phase freien Lebens im Plasma vorhanden. Hier sieht man verlängerte Formen verschiedener Grösse; sie beharren eine Zeit lang in verlängertem Zustand, zeigen auch ein wenig Einschnürung, die ein Zeichen wurmähnlicher Bewegung ist; schliess-

lich werden sie rund, zeigen dann eine höchst active Bewegung der Körnchen und degeneriren. Die Ausstossung der Geisseln haben wir nicht gesehen.

Diesen Vorgang beobachtet man sehr leicht bei der Strix flammea und beim Syrnium aluco (Fig. 40, 41). Kaum hat man von letzterem das Blut entnommen, so verlassen die Parasiten das rothe Blutkörperchen, werden rund, die Bewegung der Körnchen wird stürmisch, und es lösen sich Geisseln oder kleinere runde Massen los, die ebenfalls mit sehr activer Bewegung der Körnchen ausgestattet sind. Bei diesen beiden Thieren beobachtet man zwischen den Körnchen von schwärzlichem Pigment zahlreiche und bedeutende lichtbrechende Körnchen, die man bei der erwähnten Behandlung eines frischen Präparats färben kann. Man beobachtet dieselben in geringerer Zahl auch bei Formen der Columba livia.

Die Parasiten mit langsamem Entwickelungscyklus haften ziemlich lange im Blute. Auch wenn sie in bedeutender Zahl sind, geben sie keine evidente parasitäre Wirkung kund. Ein jeder folgt seiner progressiven Entwickelung innerhalb eines rothen Blutkörperchens und setzt seine Zerstörung durch. Aber die Regeneration des Blutes ist eine so active, dass, so viele rothe Blutkörperchen auch zerstört werden, ebenso viel und mehr neue sich bilden. So halten sich die Thiere anscheinend gesund und ohne anormale Temperaturerhöhungen. Daher kann man nicht an ein wirklich parasitäres Leben denken.

Wegen des langsamen Entwickelungscyklus, wegen der Grösse der Pigmentkörnchen, wegen der sich bis auf's Letzte erstreckenden Erhaltung des rothen Blutkörperchens ähneln diese Formen am meisten denen der Quartana.[56]) Die unvollständige Kenntniss ihrer Sporulationsformen gestattet keine so genaue Annäherung, wie wir sie bei den anderen Formen gemacht haben.

Aus verschiedenen Experimenten mit Blutimpfung geht hervor, dass die Parasiten des rothen Blutkörperchens der Vögel sich nicht leicht reproduciren. Celli und Sanfelice glauben, dass ihnen die Uebertragung von Holztaube (Columba livia) zu Holztaube, von Lerche zu Lerche gelungen ist. Die Impfungen gelingen nicht von Varietät zu Varietät derselben Gattung.

Das Chinin hat die Eigenschaft, die verlängerten Formen rund zu machen, aber es hindert ihre reguläre Entwickelung nicht.

[56]) Grassi und Feletti sowie zum Theil auch Kruse behaupten, diese verlängerten Formen mit langsamem Entwicklungscyklus stellten die Halbmondformen des Menschen dar. Ueber die Gründe, welche eine Annahme dieser Hypothese nicht gestatten, siehe Annali dell' Istituto d'Igiene dell' Università di Roma Vol. 1 (Nuova serie). Fasc. 1⁰. 1891.

III. Blutuntersuchungen bei kaltblütigen Thieren.

Auch bei diesen Thieren verdanken wir die ersten und immer interessanten Untersuchungen Danilewsky, welcher in seiner ersten Mittheilung auf Grund einiger biologischen Eigenschaften auf die Aehnlichkeit zwischen den von ihm bei der Eidechse, der Schildkröte, dem Frosch und den Vögeln beobachteten Parasiten aufmerksam macht; in einer späteren Arbeit über die Hämatozoen der Schildkröten hält er an dieser Aehnlichkeit nicht mehr fest, im Gegentheil versichert er, nachdem er sie mit den Coccidien soweit verglichen, dass er von einer Psorospermose des rothen Blutkörperchens spricht, analoge Formen hätten sich bei anderen Thieren nicht gefunden.

Kruse[57]) hingegen hat nicht nur die Parasitenbiologie des rothen Blutkörperchens beim Frosche vervollständigt, sondern hat auch ihre Beziehungen zu denen der höheren Thiere erforscht. Unsere Untersuchungen stimmen vollkommen zu den seinigen. Nimmt man z. B. die Beobachtung am Frosche, so kann man sagen, der Entwickelungscyklus des Parasiten schliesst sich gewöhnlich sehr langsam. Es wiegt die verlängerte Form ganz gewaltig vor. So sind (Taf. III, Fig. 42—51) auch die kleinsten Formen verlängert, haben ausserdem ein aufgeschwollenes Ende und sind meist mit einem, seltener mit zwei glänzenden Körnchen versehen, welche sich sehr gut färben.

Der Rest des Protoplasma zeigt wie bei allen vorgenannten Formen zwei Substanzen, die eine mehr, die andere weniger leicht zu färben, und häufig inmitten dieser letzteren einen blasenähnlichen Kern (resp. Entoplasma und Kern einiger Autoren).

Bei der weiteren Entwickelung können die Formen verlängert bleiben oder sich runden: in diesem Falle haben sie eine amöboide Bewegung, welche sich in Auszackungen der Contour kundgiebt. Diese nämlich sieht man zuerst gleichförmig ausgeprägt; hierauf zeigen sich, wenn der Pigmentationsprocess vollständig ist, in regelrechter Strahlenbildung die einzelnen Sporen, eine jede wie die erwähnten kleinen Formen, ein wenig verlängert und mit einem schwarzen sehr lichtbrechenden Körnchen versehen.

Die meisten Formen jedoch setzen gewöhnlich ihre Verlängerung fort: während sie wachsen, biegen sie sich hakenförmig um und zeigen auch in frischem Zustande einen deutlichen blasenähnlichen Kern in der Nähe der Biegung.

Auf diesem Punkt angelangt, manchmal auch früher, endet das endoglobuläre Leben und es beginnt das freie Leben im Plasma. Hier leben die Formen von verschiedener Grösse, bewegen sich wurmähnlich, verdichten und verlängern sich. Schliesslich erscheint ihr

[57]) Virchow's Archiv. 120. Vol. 1890.

ganzer Körper körnig, und manchmal bleibt in frischem Zustande der Kern, den man nach der Färbung stets sieht, sichtbar.

Weitere Reproduktionsformen dieser freien Form, die man schon seit längerer Zeit unter dem Namen Drepanidium ranarum kennt, sind nicht bekannt.

Die Ernährung im Plasma ist bei diesen Parasiten üppig, nicht weniger als die endoglobuläre. Da sie zum Leben nicht die Umwandlung des Hämöglobins nöthig haben, so können sie auch im Serum leben und grosse Dimensionen annehmen. Die Beziehungen zum rothen Blutkörperchen sind daher durchaus keine engen und so halten sie sich zum Unterschied von den Erscheinungen bei den höheren Thieren stets klein im Verhältniss zur Grösse des rothen Blutkörperchens. Meistens kann man ein Blasswerden der rothen, Parasiten tragenden Blutkörperchen sehen. Wenn, wie gewöhnlich, die Entwickelung eine langsame ist, so erhalten sich die Thiere, auch wenn die Parasiten zahlreich sind, anscheinend sehr lange Zeit hindurch gesund.

Der Entwickelungscyklus bei den Reptilien ist dem der Frösche ganz ähnlich. Nur bei den Schildkröten sind die Parasiten grösser als beim Frosche, und das Protoplasma ist mit lichtbrechenden und leicht zu färbenden Körnchen durchsetzt, die beim Frosche sehr spärlich und, wie wir sahen, auch bei einigen Vögeln sehr zahlreich sind.

Danilewsky jedoch beschreibt gewisse Sporulationsformen wie bei den Coccidien und spricht so von einer Psorospermose des rothen Blutkörperchens, die man besonders beim Knochenmark sehen würde. Uns ist es nicht gelungen, sie zu beobachten.

Weder bei den Fröschen noch auch bei den Schildkröten sind die Blutimpfungen gelungen, die wir in verschiedener Weise versuchten, um die Parasiten von einem Thiere auf ein anderes zu übertragen, auch nicht, wenn sie von ein und derselben infectionsfähigen Gattung und Varietät waren.

Zwischen allen vorgenannten Parasiten des rothen Blutkörperchens beim Menschen und bei den Thieren kommen verschiedene Analogien und Differenzen vor, die man kurz folgendermassen zusammenfassen kann.

1. Form.

Die Form der Parasiten steht in Bezug zu ihrer Bewegung und gewöhnlich auch zur Form und Struktur des rothen Blutkörperchens, in dem sie sich entwickeln.

Beim Menschen ist die amöboide Bewegung in allen jungen Pa-

rasiten lebhaft, mehr oder weniger lebhaft in den in der Entwickelung begriffenen vor der Sporulation, d. h. lebhafter, je kleiner der Parasit und je schneller die Entwickelung ist. In diesem letzteren Sinne ist die Bewegung lebhafter bei der Tertiana als bei der Quartana. Die zur Ruhe gelangten Parasiten wie auch die auf dem Wege zur Sporulation begriffenen und häufig auch die auf dem Wege zur Degeneration befindlichen haben runde Form. Die Parasiten mit graduell fortschreitendem Entwickelungscyklus gestalten sich während der ganzen Zeit ihres endoglobulären Lebens nach der Form des rothen Blutkörperchens.

Bei den Vögeln haben die Parasiten, auch die mit schnellem Entwickelungscyklus, keine amöboide Bewegung. Eine Erinnerung an sie ist in den Fortsätzen oder Pseudopodien, welche die Parasiten des langsamen Cyklus ausstossen, vorhanden. Diese werden durch lebendige Activität verlängert; hört letztere auf, so werden sie rund. Während des Wachsthums gestalten sich die Parasiten auch nach der Form des rothen Blutkörperchens, seitlich zum Kerne oder um diesen herum. Die zur Ruhe gekommenen Parasiten haben runde Form.

Bei den kaltblütigen Thieren sind in langsamer amöboider Bewegung die Parasiten nur während einer kurzen endoglobulären Phase, und in wurmähnlicher Bewegung die extraglobulären. Die verlängerte Form ist ziemlich vorherrschend; rund ist sie nur in der kurzen Phase, welche mit der Sporulation endigt. Speciell die Parasiten der Frösche gestalten sich nicht nach der Form des rothen Blutkörperchens, indem sie stets kleiner bleiben und sich hakenförmig um sich selbst und nicht um den Kern biegen, wie bei den Vögeln.

2. Structur.

Bei allen endoglobulären Parasiten ist ein mehr consistentes und mehr färbbares Ectoplasma, ein mehr flüssiges und weniger färbbares Entoplasma und in diesem ein Kern, manchmal mit Kernkörperchen und Kerngerüst vorhanden. Man kann auch das ganze Entoplasma als Theil des Kernes und diesen als blasenähnlich ansehen.

Beim Menschen jedoch, ebenso wie bei den Vögeln, wird diese Struktur durch die Färbungen (z. B. am frischen Präparat mit Methylenblau, aufgelöst in Ascitesflüssigkeit) zur Anschauung gebracht; am frischen Präparat ist sie häufig ohne Färbnng bei den auf dem Wege zur Degeneration befindlichen Formen sichtbar. Nur bei den Reptilien und selten bei den Fröschen ist sie am frischen Präparat auch in den jungen, auf dem Wege zur endoglobulären Entwickelung begriffenen Formen sichtbar.

Protoplasmatische färbbare Körnchen im Ectoplasma kommen beim Menschen nur manchmal bei den degenerativen Formen vor.

Sie beginnen zu erscheinen, sind aber selten bei den langsam sich entwickelnden Parasiten der Columba livia, wachsen bei einigen Vögeln (Strix flammea etc.), sind häufig bei den Fröschen, und sehr zahlreich bei einigen Reptilien (Cestudo europea), bei welchen das ganze Protoplasma der Parasiten um den Kern körnig ist.

Ausser den protoplasmatischen Granulationen kann man hämoglobinartige oder schwarze durch Umwandlung von Hämoglobin erhalten. Diese führen uns zur näheren Betrachtung der

3. Beziehungen zum rothen Blutkörperchen.

Die Parasiten des Menschen und die der Vögel führen ein intimes parasitär-endoglubuläres Leben, d. h. sie ernähren sich auf Kosten des Hämoglobins, welches sie in Melanin umsetzen, wodurch die Melanämie und die Zerstörung des rothen Blutkörperchens entsteht. Bei einigen Vögeln, nämlich in den Formen mit langsamem Entwickelungscyklus, sind die Melaninkörnchen nicht geradezu schwarz, sondern nur dunkel; bei anderen sind sie spärlich und zwischen die obengenannten protoplasmatischen Formen eingestreut.

Beim Menschen und bei den Vögeln sind andere Zerstörungsarten des rothen Blutkörperchens die vorzeitigen Entfärbungen und die Faltung mit Verwandlung in die Farbe alten Messings.

Bei den kaltblütigen Thieren kommen gar keine schwarzen Körnchen vor. Meist wird das Hämoglobin nicht berührt, das rothe Blutkörperchen nicht zerstört, selten entfärbt. Das endoglobuläre Leben ist nicht mehr intim, sondern symbiotisch.

Ferner invadiren beim Menschen und bei den Vögeln die Parasiten, eine je langsamere Entwickelung und eine je verzögertere Sporulation sie haben, um so mehr das rothe Blutkörperchen, bis sie seine Grösse erlangen. Bei den Vögeln jedoch invadirt selten ein einziger Parasit, selbst mit langsamem Entwickelungscyklus, das ganze rothe Blutkörperchen. Bei den kaltblütigen Thieren, und ganz speciell bei den Fröschen, die auch eine langsam sich verlängernde Entwickelung haben, invadiren sie schliesslich nicht mehr das ganze rothe Blutkörperchen und bleiben stets von einer geringeren Grösse als dasselbe.

4. Entwickelungscyklus.

Bei jeder Thierklasse sind verschiedene Typen der Entwickelungsschnelligkeit vorhanden.

Beim Menschen kann sich der Entwickelungscyklus schliessen:

A. Im Verlaufe etwa eines Tages, wie bei den Sommer-Herbstfiebern, manchmal auch schneller, wie bei Perniciosa subcontinua oder

comitata und auch sehr schnell, nämlich ohne Pigmentbildung, wie bei gewissen Sommerperniciosen.

B. In zwei Tagen wie bei der Tertiana, resp. schneller wie beim anteponirenden Tertiantypus oder langsamer wie beim postponirenden Tertiantypus.

C. In drei Tagen wie bei der Quartana, und dieser Typus ist feststehender als die beiden vorgenannten.

Dem analog giebt es bei den Vögeln einen Cyklus von schneller, beschleunigter, langsamer Entwickelung; jedoch ist jeder dieser Cyklen im Vergleich zum Menschen verlangsamt. So dauert z. B. der demjenigen der Quartana entsprechende, langsame Cyklus wenigstens 7—8 Tage; der schnellste Cyklus oder der ohne Pigmentbildung fehlt.

Bei den kaltblütigen Thieren ist der Entwickelungscyklus ein sehr langsamer, in gewissen Fällen dauert er Monate lang; manchmal jedoch ist er bedeutend weniger langsam, indem die Sporulation verhältnissmässig vorzeitig eintritt.

5. Reproduction.

Bei allen diesen Parasiten findet sie durch Gymnosporen ohne vorangehende Encystirung statt. Die Sporulation ist das physiologische Ende der endoglobulären Lebensphase. Ausser der Sporulation kennen wir mit Sicherheit keine andere Reproduktionsweise. Die künstlichen Kulturen auf den verschiedensten bakteriellen Nährböden sind nicht gelungen.

6. Freies Leben im Plasma.

Ein solches führen viele Parasiten, die während ihrer Entwickelung das rothe Blutkörperchen verlassen oder zur höchsten Entwickelung gelangen, ohne jedoch bis zur Sporenbildung fortschreiten.

Kaum sind beim Menschen die Parasiten (ausgenommen ihre Sporen) im Plasma frei, d. h. ohne rothes Blutkörperchen um sich, so degeneriren sie. Die höchst aktive Bewegung der Körnchen, die Ausstossung von Massen oder Geisseln sind Zeichen von Degeneration, wie der Hydrops und die Vacuolisation. Auch die sogenannten Halbmonde leisten im Plasma Widerstand, bis sie eine hämoglobinäre Cuticula haben. Aber sie haben keine Bewegung, nur während der Degeneration werden ihre Contouren missgestaltet. Die Halbmonde zeigen niemals einen Kern beim frischen Präparat, und auch mit der erwähnten Färbung kann man ihn nicht leicht sehen.

Bei den Vögeln leben die freien Parasiten im Plasma ein wenig weiter fort, einige Zeit hindurch bleiben sie noch in verlängertem Zustande, aber dann werden sie rund und entarten. Manchmal,

wenn sie verlängert sind, haben sie auch transversale Einschnürungen, welche an wurmähnliche Bewegung erinnern. Sie zeigen den Kern stets nach der Färbung und manchmal auch einfach am frischen Präparat.

Bei den kaltblütigen Thieren sind die Parasiten während des freien Lebens im Plasma so üppig, dass sie für vollkommene Wesen gehalten wurden (Drepanidium). Ja, da sie sich nicht von Hämoglobin zu nähren brauchen, so leben sie auch gut im Plasma, vermehren sich dort, bewegen sich wurmähnlich und zeigen den Kern auch ohne Färbung.

7. Parasitäre Wirkung.

Indem sich so bei jeder Thierklasse, wenn man vom Menschen zu den niederen Wirbelthieren herabsteigt, die Schnelligkeit der Entwickelung resp. das Reproduktionsvermögen vermindert und die Grösse des Parasiten vermehrt, vermindert sich die parasitäre Wirkung. So geht man von der Febris perniciosa, subcontinua, subintrans zur wahren Quotidiana, von dieser zu dem Tertian- und Quartanfieber mit ihren verschiedenen Kombinationen.

Die Vögel leben mit den Parasiten von langsamem Entwickelungscyklus vortrefflich; die mit Parasiten von beschleunigtem Entwickelungscyklus bleiben nicht lange am Leben und bald sterben die mit zahlreichen sich schnell entwickelnden Parasiten.

Bei den kaltblütigen Thieren ist die parasitäre Wirkung anscheinend gleich Null.

Schwer ist es, den Mechanismus dieser Wirkung zu erklären. Wir kennen kaum einige Elemente davon z. B. die Zerstörung der rothen Blutkörperchen, die parasitären Stauungen und die von plasmodientragenden Blutkörperchen. Wenig noch sind uns die in den Blutgefässen und den Geweben durch diese parasitäre Invasion erzeugten Veränderungen bekannt. In den Blutgefässen sind die Veränderungen der Endothelien (Pigmentirung, Degeneration, Nekrose), wodurch diese sich von den Wänden ablösen und in den Blutkreislauf eintreten, bekannt. In den Geweben wiegen die degenerativen Veränderungen oder die Nekrosen vor, wie man z. B. bei den Nieren, der Leber und auch manchmal beim Darm (Perniciosa cholerica) sieht. Von den Veränderungen der Blutgefässe hängen die Hämorrhagien ab, welche manchmal von den Schleimhäuten, häufiger vom Gehirn (Haemorrhagiae punctiformes) herkommen.

Erzeugen nun ebenso wie die pathogenen Bacterien so auch die Parasiten des rothen Blutkörperchens Toxine? Man kann darauf nicht mit Sicherheit antworten. Wir wissen jedoch, dass die Intensität des Fiebers häufig der Anzahl rother Blutkörperchen, die man

am Anfang des Fiebers von den Parasiten invadirt sieht, nicht proportional ist. Manchmal entspricht auch kaum merklichen Temperaturerhöhungen ein relativ reichlicher parasitärer Befund. Wir haben auch Fälle von Perniciosa comatosa beschrieben, die tödlich verliefen, trotz der durch Chinin erlangten progressiven Verminderung der Parasiten.

Demnach ist es nicht unwahrscheinlich, dass seitens der Parasiten selbst und durch die Zerstörungsprodukte der rothen Blutkörperchen etwas Malariatoxin gebildet wird, um so mehr, als auch die Temperaturerhöhung und eventuell der Frost nicht ganz einfach von den rothen Blutkörperchen, welche die Parasiten invadirt haben und eben so wenig von der Sporenbildung abhängen. Denn sie sind auch in der Apyrexie, vorhanden; ebenso die Sporenbildung, die dem Paroxysmus einige Zeit, manchmal auch um einige Stunden vorangeht.

Dem analog beobachtet man, wie viel rothe Blutkörperchen auch eingedrungen sind und wie activ auch die Sporenbildung bei den Thieren ist, gewöhnlich keine anormale Temperaturerhöhung.

8. Uebertragbarkeit der Parasiten mittelst Impfung von Blut, welches sie enthält.

Sie gelingt nur von Individuum zu Individuum derselben Gattung und Varietät; sie gelingt daher auch nicht einmal von Varietät zu Varietät derselben inficirbaren Gattung.

Auch unter diesen Bedingungen muss man fernerhin beachten, dass, während die Impfung von Mensch zu Mensch stets gelang, sie hingegen von Vogel zu Vogel, auch wenn sie von derselben inficirbaren Gattung und Varietät sind, nicht leicht gelingt, und es sehr zweifelhaft ist, ob sie von Frosch zu Frosch, von Schildkröte zu Schildkröte gelingt.

9. Verhalten der Parasiten gegen das Chinin.

Beim Menschen hindert das vor dem Fieberanfall (Quartana, Tertiana etc.) gegebene Chinin die Parasiten nicht an ihrer Entwickelung bis zur Sporenbildung. Letztere findet trotzdem statt, und dann tritt der manchmal auch starke Anfall ein, jedoch nicht der folgende Anfall. In ähnlicher Weise hält bei den Vögeln das Chinin weder die neuen Generationen der Parasiten noch die regelmässige Dauer des Cyklus auf.

Beim Menschen paralysirt das Chinin häufig die amöboide Bewegung der Parasiten.

Ebenso lässt es bei den Vögeln die verlängerten Formen rund werden. Es übt jedoch keine vernichtendere Wirkung aus wie beim Menschen, da es nicht dahin gelangt, das Blut von den Parasiten zu befreien.

Bei den kaltblütigen Thieren zeigt das Chinin anscheinend keine Wirkung auf die Parasiten.

10. Immunität.

Die Versuche, künstliche Immunität zu erzeugen, sind bisher weder beim Menschen noch bei den Thieren von Erfolg gewesen. Jedoch kennen wir Beispiele natürlicher Immunität sowohl beim Menschen (z. B. bei der schwarzen Rasse und bei den Tamils der Coromandelküste), wie bei den Thieren; z. B. haben wir bei den Reptilien der römischen Campagna niemals Parasiten in den rothen Blutkörperchen gefunden, während die der venetianischen Lagunen und der toskanischen Maremma häufig damit inficirt sind. Bei den menschlichen Rassen jedoch ist die Immunität keine absolute, sondern eine relative, d. h. sie äussert sich speciell als Widerstandsfähigkeit gegen die schweren Infectionen. Liegt ferner eine inficirbare Rasse oder Varietät vor, so ist der individuelle Widerstand beim Menschen gleich Null oder fast gleich Null, bei den Thieren hingegen ist er sehr stark; es giebt nämlich stets unter den Thieren derselben Lokalität einige immune, die in der Immunität verharren auch nach wiederholten Impfungen mit Parasiten enthaltendem Blut.

Alle die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Parasiten des rothen Blutkörperchens, nicht nur bei den verschiedenen Thierklassen, sondern auch bei ein und derselben Klasse, gestatten uns nicht einmal, diejenigen zweier benachbarter Klassen, z. B. (wie es Danilewsky thut) die des Menschen und die der Vögel mit einander zu vergleichen.

Jedoch sind der Analogieen so viele, dass wir mit vollem Recht alle endoglobulären Parasiten der verschiedenen Thiere in eine Gruppe zusammenfassen können. Letztere muss man nach dem gegenwärtigen Stande unserer Forschungen und der Ansicht fast aller Beobachter (Metschnikoff, L. Pfeiffer, Kruse, Danilewsky etc.) der Sporozoenklasse zurechnen, jedoch kann man sie im eigentlichen Sinne keiner der drei Unterklassen (Gregarinida, Myxosporidia, Sarcosporidia) zutheilen. Mingazzini[58]) schlägt eine vierte Unterklasse (Haemosporidia) vor. Von dieser haben wir bisher drei Genera, welchen man, um die Zahl der Namen nicht unnütz zu vermehren, die von Kruse[59]) beigelegten belassen könnte, obwohl keiner der drei ihnen eigenthümlich ist. Die drei besagten Genera würden sein: Haemogregarina (Reptilien und Frösche), Haemoproteus (Vögel), Plasmodium (Mensch).

---

58) Bollettino della Società dei naturalisti in Napoli. 1890.

59) Virchow's Archiv. Bd. 121. 1890.

Zur Unterscheidung der Gattungen könnte man als Kriterium die Verschiedenheit des Wohnsitzes wählen. Einige Gattungen, z. B. Athene noctua, Alauda arvensis haben 2—3 Varietäten, die man nach der Schnelligkeit des Entwickelungscyklus, d. h. langsam, beschleunigt, schnell sowohl beim Menschen (Quartana, Tertiana, Quotidiana) als bei den Vögeln unterscheiden könnte.

Ist auch diese Classification vielleicht nur eine provisorische, so wird sie doch dazu dienen können, neu aufzufindende Hämoparasiten zu classificiren, denn Alles lässt darauf schliessen, dass diese Gruppe endocellulärer Mikroorganismen mit dem weiteren Fortschritt der Wissenschaft stetig wachsen wird.

Angelo Celli

Roma 24 Marzo 1891

Ettore Marchiafava

Roma 24 Marzo 1891

Ueber die pathalogisch-anatomischen Erscheinungen bei einer in Chankow endemischen Krankheit

von

Prof. N. Iwanowski
in Petersburg.

Hierzu Tafel IV.



Vor einigen Jahren verstarb in Petersburg der Theehändler P., 38 Jahre alt, an einer höchst sonderbaren und unbestimmten Krankheit. Er verbrachte 12 Jahre auf Theeplantagen in Chankow und war vollständig gesund; erst in den letzten zwei Jahren seiner Anwesenheit in China stellten sich bei ihm hartnäckige Durchfälle ein, welche zu einer bedeutenden Entkräftung des Organismus führten. Den Aussagen von Personen zufolge, welche die genannte Gegend genauer kennen, sollen dergleichen Erkrankungen daselbst nicht selten sein, und das einzige sichere Mittel, zu genesen, sei das Verlassen dieser Gegend. Nachdem Herr P. noch gegen zwei Jahre dort verlebt und die verschiedensten Mittel angewandt hatte, verliess er endlich Chankow und eilte nach Russland. Nachdem er sich einige Monate in der Krim aufgehalten und seine Gesundheit einigermassen hergestellt hatte, kam er schliesslich nach Petersburg. Hier fand man bei ihm trotz der sorgfältigsten und mehrmaligen Untersuchungen keine merkbaren Veränderungen der inneren Organe, während Erscheinungen einer bedeutenden Blutarmuth, Abmagerung und allgemeiner Schwäche augenscheinlich waren. Obgleich der Durchfall seltener wurde, hörte er doch nicht gänzlich auf, von Zeit zu Zeit stellten sich mässige haemorrhoidale Blutungen ein. Unter solchen Erscheinungen, bei fortwährend zunehmender Abnahme der Ernährung und der Kräfte, verstarb der Kranke anderthalb Monate nach seiner Ankunft in St. Petersburg. Bei der Section, die am nächsten Tage vorgenommen wurde, fand man Folgendes:

Obduction.

Die Leiche ist stark abgemagert, das Unterhautgewebe fast vollständig atrophirt, die Hautdecken sind blass, ohne Leichenflecke, das Gehirn und die Gehirnhäute anaemisch, in den Ventrikeln findet sich eine mässige Ansammlung seröser Flüssigkeit. Im Pericardium ungefähr eine Unze seröser Flüssigkeit. Das Herz ist klein, das subpericardiale Fett fast vollständig geschwunden. Die Höhle des rechten Ventrikels ist etwas erweitert, die des linken contrahirt, beide sind fast leer; die Herzwände sind verdünnt, die Musculatur fest, von rothbrauner Farbe. Das Endocardium des linken Ventrikels und der freie Rand der valv. bicuspidalis sind verdickt. Beide Lungen sind frei, ihre vorderen Ränder emphysematös, das Gewebe stark anaemisch von blassgrauer Farbe, hie und da mit schwarzen Pigmentflecken gesprenkelt. Im unteren Theil des rechten oberen Lungenlappens befinden sich zwei feste Knötchen von der Grösse einer Haselnuss, dunkelgrau gefärbt, mit schwarzen Pigmentflecken versehen. Das übrige Gewebe beider Lungen ist überall lufthaltig, in den unteren Lungenlappen etwas oedematös. Die Bronchialdrüsen sind leicht geschwollen und schwarz gefärbt. Die Leber ist verkleinert, die vorderen Ränder sind scharf, die Kapsel verdickt. Das Gewebe ist fest, auf der Schnittfläche von brauner Farbe, hie und da mit weisslichen, sehr kleinen Flecken besät; die Lobuli sind klein, deutlich unterscheidbar. Die Gallenblase enthält eine geringe Menge brauner, mit Schleim vermischter Galle. Die Gefässe der Leber enthalten wenig Blut. Die Milz ist etwas vergrössert, ihr Gewebe fest, von braunrother Farbe. Die Magenschleimhaut ist blass, ziemlich dünn, die Falten wenig ausgeprägt. Die Schleimhaut des Duodenum ist verdickt, locker, von blassrother Farbe, mit deutlichen Falten. Die Brunner'schen Drüsen sind geschwollen, sie lassen die innere Fläche des Darms hügelig erscheinen. Das Pankreas ist von normaler Grösse, weich und von blassgelber Farbe. Die Schleimhaut des Dünndarms ist blass, ziemlich dünn, stellenweise schiefergrau gefärbt. Die solitären Follikel sind an manchen Stellen vergrössert, an manchen findet man statt ihrer nur schwarze Punkte. Die Mesenterialdrüsen sind etwas geschwollen. Die Schleimhaut des Dickdarms blass, stellenweise von schiefergrauer Farbe und verdickt, ist stellenweise mit oberflächlichen Ulcerationen besetzt, die eine unregelmässige Form zeigen und einen Durchmesser bis zu einem halben Centimeter haben. Die Submucosa ist an den Stellen der Ulcerationen verdickt, ihre Consistenz ist fester, als im normalen Zustande. Die solitären Follikel sind wenig vergrössert, pigmentirt, einige von ihnen sind geborsten. Im unteren Theile des Dickdarms, im Colon descendens, in der Flexura sigmoides und im Rectum sind

die eben beschriebenen Veränderungen schärfer ausgeprägt. In der Nähe des Orificium ani bemerkt man kleine, sackförmige Erweiterungen der haemorrhoidalen Venen. Den Inhalt des Darmkanals stellt eine flüssige Masse dar, die schwach mit Galle gefärbt ist.

Im Herzen und in den grossen Gefässen ist wenig Blut vorhanden; dasselbe ist blassroth gefärbt und enthält einige blassgelbliche, halbdurchsichtige fibrinöse Gerinsel.

Aus dem oben Gesagten kann man ersehen, dass die anatomische Untersuchung fast ebenso unbestimmte Resultate geliefert hat, wie die klinischen Beobachtungen bei Lebzeiten des Kranken.

Die Anwesenheit eines mässigen, chronischen Darmkatarrhs und der Anaemie nebst Atrophie der Organe, welche augenscheinlich die Folge des Katarrhs sind, sind das einzige Ergebniss der Untersuchung, welches aber nicht genügend ist, um den schweren Verlauf der Krankheit und ihren lethalen Ausgang zu erklären.

Mikroskopische Untersuchung.

Nach der Sektion wurden kleine Stücke der Organe in Müller-sche Flüssigkeit gelegt, nach zwei Wochen in Alkohol (90°/₀) gebracht, in dem sie längere Zeit verblieben. Die im Nachfolgenden beschriebenen Resultate der mikroscopischen Untersuchung beziehen sich auf Präparate, die auf die genannte Weise conservirt wurden.

Das Herz. Die Muskelzellen der Herzwand sind dünner als normal, ihre Querstreifung ist schwach ausgeprägt. Die Kerne der Muskelzellen sind deutlich zu sehen, in ihrer Umgebung ist eine Anhäufung von braungelblichen kleinen Pigmentkörnchen zu bemerken. Die Menge des interstitiellen Bindegewebes ist normal, in den intermusculären Capillaren sind wenig rothe Blutkörperchen vorhanden; die Wände dieser Capillaren zeigen keine bemerkbare Veränderung. Das Endocardium des linken Ventrikels ist verdickt in Folge der Bildung eines festen Bindegewebes mit wenig Bindegewebszellen.

Die Lungen. Der grösste Theil des Lungengewebes bietet keine besonderen Veränderungen dar. Die Gefässe sind mässig mit Blut gefüllt, im Zwischengewebe der Lobuli findet man stellenweise kleine Anhäufungen von runden, kleinen Körnchen und unregelmässigen, eckigen, schwarzen Körperchen; in den Alveolen trifft man grosse Zellen an, welche kleine Körnchen enthalten. In den obengenannten festen Knötchen sind die Alveolen mit Exsudat gefüllt, das ein Netz von geronnenem Fibrin bildet, in welchem weisse und ziemlich viel rothe Blutkörperchen eingeschlossen sind. Ausserdem findet man im Exsudat ziemlich viele grosse Zellen, die schwarze Pigmentkörperchen enthalten. In der Nähe der Alveolenwände trifft man geschwollene, trübe und einen körnigen Inhalt zeigende Epithelzellen. Die Capillaren

der Alveolen sind bedeutend erweitert, sie treten in Bogenform in die Lichtung der Alveolen vor und sind stark mit rothen Blutkörperchen gefüllt. Das Endothel dieser Capillaren ist gequollen, seine Kerne sind vergrössert und haben Blasenform angenommen. Im parenchymatösen Gewebe sieht man stellenweise eine nesterartige Anhäufung schwarzer Pigmentkörperchen. Die Gefässe sind mit Blut gefüllt, das Gewebe in der Nähe der kleinen Venen ist von Leukocyten infiltrirt, einige von den kleinen Gefässen sind fast vollständig mit weissen Blutkörperchen, im Verein mit einigen rothen, gefüllt.

Die Bronchialdrüsen. Die Mehrzahl der Bronchialdrüsen bietet keine merkbaren Veränderungen dar. In einigen geschwollenen und pigmentirten Drüsen ist die Kapsel verdickt, die Masse des interfolliculären Bindegewebes ist vergrössert, sie enthält ziemlich viel Pigment, welches in Form einzelner zerstreuter Körnchen oder in Form von Nestern verschiedener Grösse auftritt. Das Pigment hat stellenweise das Aussehen von Kohlepartikeln verschiedener Grösse und unregelmässiger Form; der grösste Theil desselben bietet den Anschein sehr kleiner, runder Körnchen von schwarzer, seltener von gelbbrauner Farbe. Die Gruppen der Pigmentkörnchen sind meistens in grossen Bindegewebszellen enthalten. Die Follikel bestehen aus den gewöhnlichen kleinen Lymphzellen, einige von ihnen enthalten Pigmentkörnchen und zuweilen rothe Blutkörperchen, die letzteren findet man auch frei im adenoïden Gewebe. Stellenweise trifft man ausser den gewöhnlichen Lymphelementen grössere, runde, körnige Zellen. Die grösseren Gefässe und die Capillaren der Lymphdrüsen enthalten ziemlich viel rothe Blutkörperchen.

Die Leber. Die Leberzellen sind trübe, körnig, grösstentheils verkleinert, haben aber ihre polyedrische Form beibehalten, sie enthalten viele gelbbraune Pigmentkörnchen. Die Kerne der Leberzellen sind an nicht tingirten Präparaten kaum bemerkbar, auf gefärbten Präparaten aber, besonders an solchen, die in Kanadabalsam eingebettet sind, treten sie sehr deutlich hervor. Das Epithel der Gallengefässe ist normal, seine Kerne färben sich gut. Die Masse des portalen Bindegewebes ist an einigen Stellen etwas vergrössert. Die intralobulären Capillaren sind etwas erweitert und enthalten ziemlich viel rothe Blutkörperchen. Stellenweise bemerkt man, dass das ganze Capillarnetz eines oder mehrerer nebeneinander liegender Acini, statt mit Blutkörperchen, mit einer Unzahl von kleinen, glänzenden, durchsichtigen und gleichartigen Körperchen gefüllt ist, welche man nur bei einer Vergrösserung von 450—600 deutlich unterscheiden kann; zuweilen sieht man kleine interlobuläre Aestchen der Vena portae, die ebenso mit Körperchen dieser Art vollgepropft sind; schliesslich findet man nicht selten dieselben Kör-

perchen in Kapillaren und anderen Gefässen, welche mit rothen Blutkörperchen gefüllt sind, wobei diese Gebilde zwischen den Blutzellen liegen. Die obengenannten Körperchen sind vollständig farblos oder haben einen grünlichen Schimmer; bei Bearbeitung der Präparate mit den verschiedenen Farbstoffen nehmen sie gewöhnlich keine Färbung an, nur Methylenblau giebt ihnen eine blassblaue Färbung; Methylviolett färbt sie noch schwächer. Die Form dieser Körperchen ist meistens rund, man findet jedoch häufig auch längliche, ovale oder sichelförmige. (Fig. 1, b. c. Tafel IV). Der Durchmesser der grössten unter ihnen ist nicht grösser als ein Drittel bis die Hälfte des Durchmessers eines rothen Blutkörperchens von mittlerer Grösse. Die kleinen runden Körperchen sind um das Doppelte und Dreifache grösser als gewöhnliche Streptococcen. Der Durchmesser der ovalen und sichelförmigen Körperchen erreicht die Grösse von zwei Dritteln des Durchmessers eines rothen Blutkörperchens. Die kleinen runden Körperchen findet man hin und wieder in den Leberzellen, wo sie bald im Protoplasma neben dem Kern selbst, bald an der Peripherie der Zelle liegen. Hier sind sie von einem hellen Hof umgeben, welcher einen doppelt so grossen Durchmesser hat als das Körperchen selbst (Fig 2a). Diejenigen Acini, welche am meisten Körperchen dieser Art in ihren Blutgefässen enthalten, entsprechen den weissen Fleckchen, die bei der Beschreibung des makroskopischen Bildes der Leber erwähnt wurden.

Die Milz. Der Blutgehalt der Milz ist ein sehr mässiger. Ihr Gewebe besteht vorherrschend aus den gewöhnlichen Milzzellen. Rothe Blutkörperchen findet man in geringer Zahl in den venösen Milzsinus. Die Wände einiger kleiner Arterien sind verdickt und erscheinen homogen, hyalinhaltig, weisen aber keine Amyloidreaction auf. Die Trabekel sind etwas verdickt. Man sieht viele kleine Gruppen feiner, braungelber Pigmentkörnchen, welche im Bindegewebe der Trabekel frei liegen, oder aber in Zellen eingeschlossen sind. Auf Zupfpräparaten des Milzgewebes sieht man ausser den gewöhnlichen farblosen Zellen und den rothen Blutkörperchen, welche verhältnissmässig in viel geringerem Maasse vertreten sind, noch Zellen, die rothe Blutkörperchen enthalten, Zellen mit braungelben Pigmentkörnchen, grosse körnige Zellen mit einem grossen oder mehreren kleinen Kernen, ferner Lymphzellen mit grossen blasenförmigen Kernen, solche, die kariokinetische Figuren zeigen, und endlich die oben erwähnten kleinen homogenen, runden oder länglichen Körperchen, welche aber hier in einer bedeutend geringeren Zahl, als in der Leber, vorhanden sind. Körperchen dieser Art trifft man bisweilen in den grossen körnigen Zellen, wo sie, ebenso wie in der Leber, von einem hellen Hof umgeben sind. Noch seltener

kommt es vor, dass man solche Körperchen zu je zwei oder drei zusammen in der Mitte einer grösseren Vacuole im Protoplasma der Zelle trifft, wobei diese Vacuole von einem scharfen Rande (wie von einer Hülle umgeben) begrenzt wird. In solch einer Zelle sieht man auch den Kern, der gewöhnlich etwas kleiner ist und eine unregelmässige, zackige Form hat. (Fig. 2b).

Die Nieren. Die Gefässe der Malpighischen Knäuel sind mässig mit Blut gefüllt, das Epithel der Bowman'schen Kapseln ist etwas geschwollen, körnig, die Kapselhöhlen sind erweitert und enthalten eine ziemlich grosse Masse farbloser gelatinöser Kugeln. Die Tubuli contorti der Rindenschicht sind etwas erweitert; in ihrem Lumen trifft man Kugeln von derselben Art, wie in den Bowmanschen Kapseln, bisweilen auch hyaline Cylinder und braungelbe Pigmentkörnchen. Die Epithelzellen der Harnkanälchen sind geschwollen, manchmal fast bis zum vollständigen Verschluss des Lumens, und körnig. An ungefärbten Präparaten in Wasser oder Glycerin sind ihre Kerne fast vollständig unsichtbar, an Präparaten aber, die mit Kernfarben bearbeitet und in Kanadabalsam eingebettet wurden, treten sie scharf hervor. Die Masse des Zwischengewebes ist nicht vergrössert. In den Capillaren ist ziemlich viel Blut vorhanden, zuweilen enthalten sie die oben beschriebenen kleinen glänzenden homogenen Körperchen. Das Epithel der Harnkanälchen der Rindenschicht hat ein normales Aussehen; in ihrem Lumen trifft man bisweilen hyaline Cylinder.

Der Magen. Die Schleimhaut des Magens ist stellenweise verdünnt. An diesen Stellen sind die Drüsen atrophisch, die Drüsenzellen klein, blass, ihre Kerne häufig nur schwach ausgeprägt; im Zwischendrüsengewebe sind wenig Lymphzellen, dasselbe hat einen mehr faserigen Bau. An andern Stellen sind die Drüsen etwas vergrössert, ihre Zellen sind geschwollen, trübe, stark körnig. In der Muscularis mucosae trifft man stellenweise eine Anhäufung von braungelben Pigmentkörnchen. In der Submucosa und Muscularis sieht man keine besonderen Veränderungen. Die Blutgefässe der Drüsenkapsel enthalten sehr wenig Blut.

Pancreas. Die Drüsenzellen sind trübe und körnig, ihre Kerne sind schwach ausgeprägt, viele Drüsenbläschen sind mit feinkörnigem Zerfallsmaterial gefüllt, welches aus Eiweiss- und Fettkörnchen besteht. Im Zwischengewebe bemerkt man keine Veränderung, das Epithel der Ausführungsgänge ist normal, die Gefässe enthalten wenig rothe Blutkörperchen.

Duodenum. Die Brunner'schen Drüsen sind vergrössert, ihre Zellen sind geschwollen, trübe, körnig, ihre Kerne aber sind sichtbar und lassen sich mit Kernfarben gut färben. Die Drüsen-

gänge sind verengt. Im Zwischengewebe der Drüsen kommen in geringer Anzahl runde Lymphzellen vor. In der Submucosa und Muskularis sind keine besonderen Abweichungen von der Norm vorhanden. Die Gefässe derselben sind meistens leer oder enthalten nur wenige rothe Blutkörperchen. Im adenoiden Zwischengewebe der Drüsen, besonders in ihren obersten Schichten, ist die Zahl der Lymphzellen vergrössert, die Capillaren sind daselbst leer oder enthalten wenig rothe Blutkörperchen. Die Lieberkühn'schen Drüsen sind erweitert und haben ein ziemlich verschiedenartiges Aussehen. In den einen ist das Epithel fast ganz normal, in den andern besteht die ganze Epithelschicht fast ausschliesslich aus stark vergrösserten Becherzellen. Das Epithel einiger Drüsen ist geschwollen, trübe, stark körnig; es hat sich theilweise von den Drüsenwänden losgelöst und ist im Zerfall begriffen. Endlich kommen Drüsen vor, die durchweg gefüllt sind und kein merkbares Lumen besitzen; ihr Epithel besteht aus kleinen, unregelmässig zerstreuten, neugebildeten Zellen von verschiedener unregelmässiger Form. In den trüben, körnigen und geschwollen Drüsenzellen trifft man zuweilen kleine, gleichförmige, glänzende Körperchen, welche den auch in der Leber vorgefundenen ähnlich sind. Sie haben eine rundliche Form, färben sich schwach mit Anilinfarben und sind von einem hellen Hof umgeben, oder sie sind, was seltener vorkommt, in grössere Vacuolen mit scharfen Conturen eingeschlossen; in letzterem Falle befinden sich in den Vacuolen mehrere solche Körperchen (Fig. 2 c'' c'''). Aehnliche Körperchen, nur grösser und länglichoval oder sichelförmig, kommen frei liegend im Lumen der Drüsen vor. Zuweilen findet man in der Schleimhaut kleine Cysten, welche makroskopisch das Aussehen von festen weissen Knötchen haben. Diese Cysten nehmen die ganze Dicke der Schleimhaut oder die Hälfte derselben ein, treten aber nicht an ihrer Oberfläche hervor. Das Epithel, welches diese Cysten auskleidet, besteht theilweise aus kurzen Cylinderzellen, die eine Uebergangsform zu den flachen Zellen bilden und nicht selten grosse helle Vacuolen enthalten, theilweise aus gewöhnlichen, cylinderförmigen Drüsenzellen, die entweder normal aussehen, oder geschwollen und körnig sind. In den letzteren kommen häufig die oben beschriebenen, feinen, gleichförmigen Körperchen vor. Der Inhalt der Cysten besteht hauptsächlich aus einer feinkörnigen, stellenweise leicht faserigen Masse (Mucin, welches durch langes Conserviren des Präparates in Alkohol einen Niederschlag ergeben hat), in welcher man verschiedenartige Zellenelemente vorfindet. Man trifft hier blasse, schwachkörnige Schleimzellen, kleine gleichartige, runde, ovale und sichelförmige Elemente von der Grösse eines rothen Blutkörperchens, durchsichtige Körper mit scharfen dunkeln Conturen, die mehrere kleine glänzende

gleichartige Körperchen einschliessen (Fig. 1 d) endlich, grosse birnförmige oder unregelmässig geformte, durchsichtige amoeben- und rhizopodenförmige Körper mit langen Sprossen und scharfen Conturen, grosse Körnchen und Vacuolen enthaltend (Fig. 2 f).

Der Dünndarm. In der Schleimhaut des Dünndarms ist die Masse des adenoiden Zwischengewebes der Drüsen bedeutend vergrössert, die Zotten sind geschwollen und weisen eine reichliche Ansammlung von Lymphzellen auf. Zuweilen trifft man unter diesen Zellen Gruppen von kleinen, glänzenden Körperchen, die gleichförmig, farblos oder von blassgelber Farbe sind. Diese Körperchen fliessen manchmal zusammen und bilden grössere hügelige Körper. Die Gefässe der Schleimhaut sind grösstentheils leer oder enthalten eine unbedeutende Menge rother Blutkörperchen. Die Lieberkühnschen Drüsen bieten im grossen Ganzen dieselben Veränderungen wie im Duodenum dar, mit dem Unterschiede, dass man hier (im Dünndarm) öfter Drüsen mit körnigem und geschwollenem Epithel vorfindet. Solche körnige Drüsen erscheinen häufig von der Wand im Lumen gelöst und halbzerfallen. Sie enthalten meist die erwähnten gleichförmigen Körperchen, welche von einem hellen Saum umgeben oder in Vacuolen mit scharfen Conturen eingeschlossen sind (Fig. 2 c'' c'''). Hier findet man auch grössere, länglich ovale Körper, welche ein Drittel der Drüsenzelle einnehmen (Fig. 2 c'). Bisweilen enthält eine Zelle mehrere solche Körperchen, die dann aber kleiner sind und hinter einander liegen (Fig. 2 d). Beim Zerfall der Zellen treten diese Körperchen heraus und liegen frei im Lumen der Drüse. In dem letzteren trifft man daneben durchsichtige, kugelförmige oder ovale Körper mit scharfen Conturen, die entweder mehrere, sehr kleine runde Körperchen oder einen grösseren Körper von länglicher Form enthalten — Bildungen, welche sehr an Coccidien oder Sporocysten erinnern (Fig. 1 d). Zwischen den freiliegenden Körperchen findet man ausser den runden auch ovale und sichelförmige (Fig. 1 c). Einige Drüsen sind von Epithel vollständig entblösst und der Drüsenschlauch stellt eine schmale Spalte dar, welche entweder ganz leer ist oder ein wenig körnigen Detritus und zufällig aus dem Lumen des Darms hereingerathene Theilchen des Darminhaltes enthält (z. B. Stärkekörnchen, Fetttröpfchen). In solchen zusammengefallenen Drüsen bemerkt man zuweilen eine bedeutende Anzahl von verschiedenartigen saprophytischen Bakterien (meist grosse bacilläre Formen). Dann und wann finden sich in der Schleimhaut Cysten, die ebenso wie die im Duodenum beschriebenen aussehen und einen gleichen Inhalt aufweisen. Man bemerkt in der Submucosa, besonders an den Stellen, die den veränderten Drüsen entsprechen, eine mässige Infiltration mit Granulationselementen. Die grösseren Gefässe der Submucosa

enthalten etwas Blut. Man sieht in den Drüsengefässen unter den rothen Blutkörperchen auch die beschriebenen kleinen, gleichförmigen, runden oder länglichen Körperchen. Die solitären Lymphdrüsen sind stellenweise, in Folge von Ansammlung eines das Normale übersteigenden Quantums kleiner Lymphzellen, etwas vergrössert.

Der Dickdarm. Die Lieberkühn'schen Drüsen des Dickdarms weisen im Wesentlichen dieselben Veränderungen auf, wie die übrigen Theile des Darms, mit dem Unterschiede, dass sie hier weiter vorgeschritten sind und auf grössere Flächen sich erstrecken. Während man im Duodenum und im Dünndarm becherartige Formen und trübe Schwellung der Drüsenzellen nur stellenweise antrifft, die meisten Drüsen aber normal aussehen, findet man im Dickdarm, umgekehrt, die meisten Drüsen verändert, wobei die Veränderung weiter um sich gegriffen hat. Man findet hier weit häufiger Drüsen, deren Epithel im Zerfall begriffen ist, und leere zusammengefallene Drüsenschläuche. Es kommen hier auch häufiger Drüsen vor, die mit jungen neugebildeten Zellen gefüllt sind (Erscheinungen der Regeneration), auch Cysten mit dem schon beschriebenen Inhalt. Ebenso trifft man hier eine grössere Anzahl Fremdkörper in Gestalt von gleichförmigen, runden, länglichen oder sichelförmigen Körperchen, welche bald in Zellen eingebettet (kleine runde Körperchen zu je einem, seltener zu zweien in einer Zelle), bald frei im Lumen der Drüsen liegen (kleine runde und grössere ovale und sichelförmige Elemente). Die letzteren weisen ein kernartiges Gebilde auf (Fig. 1 c). Das Zwischengewebe der Drüsen ist verdickt, besonders in den oberen Schichten der Schleimhaut und enthält eine grosse Anzahl runder Lymphzellen. Hier findet man oft die oben erwähnten Ansammlungen von kleinen glänzenden gelatinösen Kugeln. In der obersten Schicht der Schleimhaut werden die Zellen stellenweise gleichförmiger, ihre Kerne färben sich nicht mehr mit Kernfarben, die Struktur tritt weniger scharf hervor, und endlich verwandelt sich die ganze Schicht, mehr oder weniger tief, in eine gleichförmige, feinkörnige Masse, die sich allmählich ablöst und die kleinen bei der makroskopischen Beschreibung erwähnten Ulcerationen bildet, welche die Hälfte oder gar zwei Drittel der ganzen Dicke der Schleimhaut einnehmen. In solchen zerfallenden Distrikten findet man sowohl in der körnigen Masse, wie auch in den Drüsenlumina eine grosse Menge verschiedenartiger, saprophytischer Bakterien (vorherrschend grössere Bacillenformen). Die solitären Drüsen erscheinen oft etwas vergrössert und enthalten eine grössere Anzahl kleiner Lymphzellen. An vielen Stellen ist die Submucosa mit Granulationselementen mässig infiltrirt; diese Infiltration erreicht einen hohen Grad an Stellen, wo die Schleimhaut ulcerirt ist. An diesen

Stellen ist die Submucosa bedeutend verdickt und von einer grossen Zahl runder Granulationszellen infiltrirt, die bald zerstreut liegen, bald kleine Anhäufungen bilden. Die Bindegewebszellen der Submucosa haben an Umfang zugenommen, manche von ihnen weisen Theilung der Kerne auf. Zwischen den Granulationselementen trifft man kleine gleichförmige Körperchen von runder und länglicher Form, die den in den Lumina der Lieberkühn'schen Drüsen aufgefundenen ähneln. Nach dem Färben mit Methylenblau und beim Untersuchen mit dem Oel-Immersionssystem sieht man in der Submucosa kleine freiliegende, im Gewebe zerstreute oder in Bindegewebszellen eingeschlossene Mikrokokken. Die Blutgefässe der Submucosa enthalten stellenweise ziemlich viel Blut. In ihren Lumina sieht man, ausser den eigentlichen Blutelementen auch noch kleine runde oder länglich ovale gleichförmige Körperchen.

Das Blut. Das Blut wurde bei Lebzeiten und nach der Autopsie nicht für sich untersucht. Die weiter unten angeführten Resultate der Untersuchung beziehen sich auf das in den Gefässen enthaltene Blut der Präparate, welche in der Müller'schen Flüssigkeit und später in Alkohol conservirt wurden, oder auf die isolirten Blutelemente, die von denselben Präparaten genommen wurden. Die Menge des Blutes in den Organen war, wie oben erwähnt, sehr unbedeutend. Verhältnissmässig viel Blut enthielten die Lungengefässe, die oben genannten Entzündungsherde und ihre Umgegend, die Leber, die Milz und die Nieren. Die Zahl der weissen Blutkörperchen war nicht vergrössert, man sah sie nur dann und wann, die Lungen ausgenommen, wo sie die kleinen Gefässe fast vollständig ausfüllten, und die Milz, wo die Zahl der weissen Blutkörperchen die der rothen übertraf. Die rothen Blutkörperchen hatten entweder die Form von durchsichtigen kleinen Scheiben mit scharfen Conturen oder waren gleichmässig körnig. Da bei den letzteren die Conturen sogar bei starker Vergrösserung glatt und eben waren, so muss man das Vorhandensein der Granulirung als eine Veränderung des Protoplasma ansehen und nicht für den optischen Ausdruck der Schrumpfung der Körperchen. Die Grösse der rothen Blutkörperchen ist verschieden: man trifft kleine Körperchen (Mikrocyten), solche von mittlerer Grösse und grosse Körperchen, deren Grösse die gewöhnliche übertrifft. Die letzteren zwei Arten kommen häufiger vor. Ihre Form ist gewöhnlich rund (wenn sie isolirt sind), die grösseren Körperchen haben verschiedene unregelmässig rundliche und ovale Formen (Fig. 3a). Sie färben sich alle bei längerer Bearbeitung mit Eosin, doch färben sich die grösseren schwächer als die kleinen. Einige Blutkörperchen (mittlere und grosse), die durchsichtigen, so wie die körnigen, enthalten kleine, gleichförmige schwachglänzende

Körperchen, die vollständig farblos sind oder einen hellgrünlichen Schimmer haben. Man findet eine grosse Anzahl dieser Körperchen in den Blutkörperchen der Gefässe der Darmsubmucosa und der Leber, sowie auch in allen andern untersuchten Organen. Grösstentheils haben sie eine ganz runde oder unregelmässig runde Form, seltener eine längliche oder sichelförmige (Fig. 3 b, c, Fig. 4 b). Sie nehmen das Centrum oder die Peripherie der rothen Blutkörperchen ein. Gewöhnlich enthält ein Blutkörperchen ein solches Körperchen, seltener zwei oder drei (die dann immer kleiner sind). Zuweilen sind diese Körperchen von einem hellen Hof umgeben (Fig. 3c). In manchen Blutkörperchen finden sich neben diesen Körperchen Vacuolen, bisweilen ist das Körperchen von braungelben Pigmentkörnchen umringt (Fig. 4a). Beim Färben der rothen Blutkörperchen mit Eosin färben sich diese Körperchen nicht, bei der Bearbeitung mit Methylviolett bleiben, im Gegentheil, die rothen Blutkörperchen ungefärbt, während die in denselben enthaltenen Körperchen eine blassblaue Farbe annehmen. In den weissen Blutkörperchen kommen nur kleine runde Arten dieser Körperchen vor, aber im Ganzen ziemlich selten. Wie oben erwähnt wurde, trifft man derartige runde, länglich ovale oder sichelförmige Körperchen (Fig. 1, b. c.) auch frei im Lumen der Blutgefässe zwischen den Blutkörperchen liegend; sie kommen in ungleichen Mengen in verschiedenen Organen vor, am meisten in der Leber und in der Submucosa des Dickdarms.

Aus der obigen Beschreibung der histologischen Veränderungen geht hervor, dass die Hauptursache der Erkrankung die Affection des Darmkanals in Form eines gewöhnlichen Katharrhs war und vorherrschend auf dessen unteren Abschnitt sich erstreckte. Die Veränderungen in anderen Organen (kleine Entzündungsherde in den Lungen ausgenommen, die für den lethalen Ausgang ohne Bedeutung sind) sowie die ziemlich hohe Stufe der Anaemie finden in der durch andauernde und hartnäckige Durchfälle hervorgerufenen Ernährungsabnahme eine genügende Erklärung. Das mikroskopische Bild des Darmkanals entspricht aber durchaus nicht der andauernden und hartnäckigen Erkrankung und giebt keine genügende Erklärung ihrer Entstehung. Die Anhäufung von jungen Epithelzellen in vielen Drüsen zeigt sogar eine Neigung zur Wiederherstellung des normalen Zustandes in denjenigen Drüsen, deren Epithel durch den pathologischen Prozess zerstört worden war. Die unbedeutenden Ulcerationen, die im Dickdarm gefunden worden sind, waren augenscheinlich erst kürzlich entstanden. Man kann sie nicht als Folgen früher vorhandener

grösserer Ulcerationen ansehen, da man nirgends Narben bemerkt. Bei solch einer Lage der Dinge ist es möglich, dass die oben beschriebenen Fremdkörper, die man im Epithel der Darmdrüsen, im Lumen der Blutgefässe (in denen der Leber vorherrschend) und endlich in den rothen Blutkörperchen gefunden hat, zur Erklärung der Aetiologie der Krankheit eine grössere Bedeutung gewinnen. Obschon es richtig ist, dass die Zahl der zelligen Elemente, in denen solche Gebilde enthalten sind, im Verhältniss zur Zahl der normalen Zellen gering ist, kann das Nichts gegen ihre pathologische Bedeutung beweisen, da seit der Entstehung der Krankheit schon über zwei Jahre verflossen sind und die Darmstörungen in den letzten zwei Monaten bedeutend schwächer wurden. Wir hatten es im gegebenen Falle mit einem Ausgang der Krankheit, mit einer, so zu sagen, aussterbenden Generation dieser dem Organismus fremden Gebilde zu thun. Wenn man sie für niedere, parasitäre Organismen halten sollte, was nach meiner Meinung sehr wahrscheinlich ist, und wenn man annehmen sollte, dass das Eindringen dieser Organismen in die Epithelelemente des Darmkanals die erste Ursache der Erkrankung gewesen, so wird das ganze von uns entworfene Bild der Krankheit vollkommen klar. Das Eindringen dieser Parasiten in die Epithelzellen der Schleimhaut und der Drüsen des Darmkanals hat die Degeneration, die Lösung und den Zerfall dieser Zellen zur Folge, was wiederum unbedingt zu den genannten anatomischen Veränderungen und klinischen Erscheinungen führen muss und Schwellung und zellige Infiltration der Schleimhaut, sowie einen starken Flüssigkeitsaustritt in den Darm zur Folge hat. Die beobachteten Regenerationserscheinungen im Epithel einiger Drüsen weisen auf Entstehung neuer Epithelzellen hin an Stelle der eingebüssten, die freigewordenen Parasiten aber zerstören die neuen Zellen, und auf diese Art oder möglicher Weise auch durch neue wiederholte Ansteckung wird die Krankheit unterhalten und auf unbestimmte Zeit in die Länge gezogen. Diese lange Dauer der Krankheit erklärt schon hinlänglich das Eintreten der Ernährungsabnahme, eine noch grössere Bedeutung aber in deren Entwicklung und im lebensgefährlichen Verlauf der Krankheit als der Durchfall an und für sich hat wahrscheinlich das Eindringen der Parasiten ins Blut und ihr Auftreten in den rothen Blutkörperchen.

Gänzlicher Mangel an frischem Material und einer genügenden Zahl von Fällen zur Untersuchung giebt uns weder das Recht noch die Möglichkeit, irgend welche Schlüsse über die Morphologie, Entwickelungsgeschichte und andere Eigenschaften der gefundenen Parasitengebilde zu ziehen. Man kann nicht mit Bestimmtheit sagen, ob die kleinen runden und länglichen Körperchen coccidienartige oder cystenförmige Körper bilden, ob es verschiedene Stadien der

Entwickelung eines und desselben Mikroorganismus sind, oder ob nur eine zufällige Symbiose verschiedener Arten vorliegt. Auf Grund der vorhandenen Daten kann man nur behaupten, dass die kleinen Körperchen, die man in Epithelzellen und im Lumen der Drüsen des Darmkanals antrifft, vollkommen denen im Lumen der Blutgefässe und in den Blutkörperchen gleichen und dass sie von allen Parasitenarten, die im menschlichen Körper leben, am meisten an die Blutparasiten bei Malariaerkrankungen erinnern. Diese Ueberzeugung haben wir beim Beobachten der auf gleiche Weise bearbeiteten und conservirten Praeparate aus dem Gehirn eines an Febris intermittens perniciosa Gestorbenen gewonnen. Der Unterschied besteht nur darin, dass das körnige Pigment im letzteren Falle fast vollständig fehlt. Die an den ulcerirten Stellen der Schleimhaut vorgefundenen Bakterien sind augenscheinlich später entstanden und haben sich hier erst nach der stattgefundenen Ablösung des Epithels angesiedelt. Die Anwesenheit von Amoeben in einigen kleinen Cysten der Darmschleimhaut weist darauf hin, dass in früheren Stadien der Krankheit ihre Zahl wahrscheinlich recht gross gewesen; in dem von der Leiche genommenen Darminhalt fand man sie nicht mehr.

Nach der einschlägigen Litteratur[1]) zu urtheilen kommen Magen- und Darmerkrankungen in den südlichen und östlichen Küstengegenden Chinas sehr oft vor und haben dort eine grosse Verbreitung; sie erscheinen in Form von Diarrhoeen und Dysenterieen und nehmen häufig einen ebenso bösartigen Verlauf, wie in anderen heissen Ländern (Indien, Aegypten). In Chankow waren von 6951 Kranken, die in den Missionskrankenhäusern behandelt wurden, 1061 Fälle von Magen- und Darmerkrankungen; darunter hatten 238 von den Kranken Diarrhoee, 108 eine dysenterische Diarrhoee, 84 acute und chronische Dysenterie.[2]) Auch die Malariaerkrankungen haben in den erwähnten Gegenden eine weite Verbreitung. Die Stadt Chankow selbst ist zwar auf sandigem Boden gelegen, doch kommen auch hier Malariaerkrankungen in Form von F. intermittens und F. remittens nicht selten vor, besonders bei Ausländern. Dieser Umstand, sowie das häufig in heissen Ländern beobachtete Erscheinen von Malaria in Form von sogenannten Malariadurchfällen, zudem die Aehnlichkeit der von uns gefundenen Parasiten mit denen der Malaria — das Alles zusam-

---

[1]) A. Hirsch, Handb. d. histor. geograph. Pathologie. Abth. III. Smart, Transact. of the Lond. epidem. soc. 1862. 1. 218. Lombard, Traité de climatologie medicale. 1880. T. IV.

[2]) Lombard l. c. S. 195.

men veranlasst uns, zu glauben, dass wir es auch in dem beschriebenen Falle mit einer Erkrankung dieser Art zu thun hatten.

Bis jetzt sind die Wege, auf denen die Malariaparasiten ins Blut eindringen, noch unbekannt. Sollten nicht unter Umständen der Darmkanal, und zwar die Epithelzellen desselben, der Ort des ersten Eindringens dieser Parasiten sein?

Prof. N. Iwanowski

St. Petersburg,
d. 12/27 März 1891.

On scientific study in the practice of medicine and surgery

by

James Paget.



I suppose that many of those who have spent a long life in scientific occupations are apt to believe that they can see fields for research in which, if they could hope to be able to work hard for a few years, they might gather rich stores of knowledge. I confess to this belief, and, being one of the oldest of the contributors to the Festschrift, I venture to suggest to its much younger readers some of the subjects which seem to me most sure to yield good results.

The chief of these subjects are such as I have had in mind while actively occupied in the practice of surgery, both in hospital wards and among private patients; and it is especially in such practical work that they must be studied. I wish to say this the more plainly because it seems to be too often thought that when any one is actively engaged in the practice of medicine or surgery he can no longer pursue any kind of scientific research; science and practice are by some regarded as not only very different, but as opposed and inconsistent; the same mind, it is thought, cannot be occupied in both. There have been and there are examples more than sufficient to disprove this and to show that scientific research may be successfully combined with practical work. Certainly, if we are to enlarge our knowledge of pathology it must be studied wherever there are diseases or their results; its truths must be sought as keenly and as carefully in sick-rooms and hospitals as in dead-houses and laboratories. The methods of research must be different; and there is no need to discuss wich method is the best; for none is

alone sufficient; all the methods of pathological research, and all the various minds engaged in them must be mutually helpful, mutually critical; each must be subject to the tests of the others.

Among the subjects of research which must be pursued, chiefly, in clinical work, the most important has seemed to me to be that of the varieties that may be found in different examples of what is called the same disease. Every observant practitioner knows something concerning many of them, and the knowledge is very useful in practice, but for the advancement of pathology the whole subject requires careful scientific study. It is a common saying that no two cases of a disease are alike, and this is true. But the same may be said of different specimens of any species of plant or animal; no two are exactly alike; and yet, by careful observation of the most marked and frequent deviations from the generally accepted typical forms, naturalists have found many distinct varieties among species and have thus increased scientific knowledge and gained very useful facts. It would be difficult to name anything by which, in the last half century, the science of natural history has been so much enriched as by the study of these varieties, these deviations from specific types and their relations to the circumstances in which they occur. No doctrine of natural selection would have been tenable if these studies had not preceded and accompanied it.

I believe that a similar study among diseases would bring very valuable pathological knowledge; especially if it were pursued, after the manner of accurate botanists and zoologists, by observations and records of the larger external characters and indications of diseases in the living body and in the changes that may be found after death. Help may be gained from chemical, microscopic and other methods of minute investigation; but, at present and in the first instance, differences among allied forms of disease, like those among the varieties of plants and animals, are indicated by their larger external characters more surely than by any of the minutest characters which are as yet within our power of discernment. No minute tests would alone tell the difference between the varieties of a fruit or a flower so surely as do the outer shapes and other characters observed by the well trained unaided senses; and so, among closely allied forms of disease, the first important facts must still be studied by the unaided senses in living subjects watched day after day, that is, in clinical work. Much has already thus been done, especially in the study of diseases of the skin; but we may be nearly sure that there are as many different varieties of the diseases of bones and joints and other structures which have not yet been fully observed and distinguished.

It may be deemed certain that if some of those who are engaged in active practice will, after a scientific manner, study all the deviations from the usual forms of diseases, they will detect forms of disease hitherto overlooked and unknown. Watching their cases with the keenness of a botanist searching for new species in an unexplored country; collecting an recording every unusual fact, they will, like him, find new subjects of great importance in pathology and subjects for more minute examinination. The beginnings of the most minute and profound pathological researches have usually been on ground which was first annexed by scientific clinical study. I say „the beginnings“, for there are examples more than sufficient to prove that the clinical study of pathology is not nearly sufficient to discover all thad should be learned of any disease. Vaccination was discovered by one engaged in practice and having the mind and scientific zeal of a naturalist; its utility was at once manifest, but its full pathological interest remained unknown till it came within the range of the recent minute and experimental studies of infectious diseases.

In the practical study of the varieties of diseases it is probable that many occasions would be found for researches on the results of the mingling of different diseases in heriditary transmission or in cases in which the germs of one or more diseases are inserted at the same or nearly the same time in the same person. Of all these subjects of mingled diseases there is, I believe, at present scarcely any certain knowledge; observant men engaged in practice suspect and guess at them; but the whole subject needs careful study, and if difficulty be an attraction to the ambitious scientific mind few subjects of research could be found more difficult than this.

The accurate study of the varieties of diseases would not fail to increase the general accuracy of diagnosis and to remove some of what are often called the uncertainties of practice and of the treatment of diseases. And in this is suggested another subject of study for those who, being in active practice, will observe and record after a scientific manner; the subject, namely, of medicines as tests of diseases and means of diagnosis. It is well known that in some doubtful cases of tertiary syphilis the influence of iodide of potassium may be decisive; or that in doubtful cases of malarial disease the giving of quinine may settle the doubt. The medicines which are commonly called specific are often diagnostic tests of disease; and, probably, careful study would show that many more are so. Certainly, if the same medicine produces different effects on apparently similar cases, it is a proof that those cases are really dissimilar. The study of medicines as tests would supply facts si-

milar to those which have seemed remarkable in the injection of materials derived from the tubercle-bacillus or its products. Iodide of potassium affects, so far as we can yet discern, only the structures of the tertiary syphilitic ulcer or other syphilitic product, or arsenic may affect only the patches of a psoriasis, or mercury only those of a syphilitic eruption or a gummi.

Such are some of the subjects which have seemed to me most sure to yield important pathological knowledge if studied after a scientific manner by those who will be actively engaged in practice; 1. the varieties of diseases usually regarded as species and so arranged in nosologies; 2. the effects of the mingling of diseases by hereditary transmission or otherwise; 3. the influence of medicines as tests of diseases. And I will suggest one more from a different group of facts; the subject, namely, of certain relations of parts which are often indicated in their diseases though not evident in health. Among these are the frequent coincidences of inflammation of the parotid gland in cases of inflammation of or irritation of the urethra or bladder or of any of the organs in the pelvis or lower part of the abdomen. The facts in these cases appear to be of the same kind as those of the inflammation of the testicle or ovary or, more rarely, of the mammary gland, in cases of infective parotitis; but in the one group the inflammation of the parotid is primary, in the other secondary. In another group of such cases may be placed those of arthritis associated with gonorrhoea or with parturition; in another, those of eczema with disturbance of the rhythmic nerve centres of the heart.

I do not doubt that by constant clinical observation and record other instances of similar relations of parts which have no apparent physiological connection may be found; (such an one seems to be indicated in the coincidence of enlargement of the pituitary body with acromegalie), and when the relations thus shown can be studied in minute chemical research, as those of the relations of the thyroid body and myxoedema have been, the results can hardly fail to be of great importance in pathology. At present, the facts seem like mere curiosities, things strange and inexplicable. Some of them are vaguely referrend to reflex nervous influences; or, as vaguely, to septic poison; but, even if either or both of these explanations be true, the fact remains that certain parts between which there is no known direct physiological relation are proved by the coincidences of disease to be in some intimate relation, or to have some minute likeness, the nature of which has yet to be ascertained. This explanation may, probably, be gained by minute investigation in the laboratory, by analysis and experiment, and hence may come ano-

ther example of the truth that the range of pathology is so large that no one method of enquiry can suffice for the proof of any general truth in it. But, whether they be explained or not, the facts remain, and they are useful, and are a fair example of those which can be gained for the advancement of pathology by scientific study in the practice of medicine and surgery.

James Paget

London

March 23. 1891.

On the Principles of Antiseptic Surgery

by

Sir Joseph Lister,

Knight of the Prussian Order Pour le Mérite.



The fundamental truth on which Antiseptic Treatment in surgery is based is now universally recognised. All are now agreed that the once formidable complications of wounds are caused by living organisms derived from the external world and incapable of originating *de novo* within the animal body. But the practice which has resulted from a recognition of this truth varies greatly in the hands of different surgeons: and it is of great importance to endeavour to ascertain, in accordance with the present state of our knowledge, what are the points which it is essential to attend to, so that on the one hand we may be freed from the encumbrance of needless precautions, and on the other hand may not omit anything which is conducive to such constancy of aseptic results as can alone justify many operations which are in themselves desirable but fraught with grave dangers if septic complications arise.

The original idea of the antiseptic system of treatment was the exclusion of all microbes from wounds. It had long been obvious that the putrefaction which at that period attended all wounds except the very small proportion which united entirely by the first intention, was a grievous cause of mischief. Various antiseptic substances were used to mitigate the evil, but entirely to prevent its occurrence appeared hopeless so long as it was believed, in accordance with the teaching of Gay Lussac, backed by the high authority of Liebig, that the access of a minute quantity of free oxygen could start progressive fermentative changes in organic substances. Where discharge escaped from a wound, oxygen must be able to enter.

But when Pasteur had shown that putrefaction and other fermentative changes were caused by the growth of microorganisms, and had at the same time demolished the idea of spontaneous generation, the problem of the prevention of putrefaction in wounds seemed no longer hopeless. The fermentative microbes could not arise de novo in the blood or tissues, and the experience of the absence of all danger in simple fracture seemed to indicate that they could not gain access by any other channel than an open wound. It therefore seemed possible that putrefaction might be entirely prevented in wounds by treating them with some substance which might destroy the life of the microbes, though not excluding the atmospherie gases.

The first attempt to put this idea in practice was made with compound fractures, in which the evils caused by putrefaction were especially manifest and disastrous; and the substance which I employed for the purpose was undiluted carbolic acid, a most potent germicide. The experiment answered my most sanguine expectations; the compound fractures following the same safe and tranquil course as simple ones.

The powerful caustic property of the agent employed was of trivial moment in comparison with the greatness of the danger to be averted in compound fracture, but made it quite unfit for application to incised wounds. But we soon found that carbolic acid could be used with equally good effect under various forms of dilution, so that the application of the principle could be extended to wounds in general. The result was a complete revolution in the practice of surgery. Hospitals which had previously been little short of pest-houses, became more healthy than private dwellings had been before; and operations which had been from time immemorial prohibited on account of their danger were freely and successfully performed.

Meanwhile it soon became apparent that putrefaction was by no means the only evil that was avoided by treatment conducted on these lines. Hospital gangrene, though in itself entirely free from unpleasant smell, disappeared as if by magic, and the same was the case with erysipelas and odourless forms of suppuration. This naturally suggested the idea that various diseases to which wounds were liable, though not septic in the original sense of the word, were, like putrefaction, caused by microbes, each disorder having, probably, its own specific organism; a view the truth of which has been amply demonstrated by the study of bacteriology, to which the success of antiseptic treatment in surgery gave a powerful impetus.

Thus the attempt to exclude microbes entirely from wounds

was followed by results which more than fulfilled the highest hopes entertained of it. Yet the advance of knowledge has shewn that to carry out such an idea in its entirety is on the one hand impossible, and on the other hand unnecessary.

It has been ascertained that many common bacteric forms produce spores which resist for a long time the germicidal power of all known agents which could be used in operations. Hence to exclude living microbes entirely from wounds is an impossibility.

It is on the other hand happily unnecessary: and that for more reasons than one. In the first place it appears that none of the bacteria which can cause mischief in wounds are of the sporebearing kinds,[1]) while the sporeless bacteria, such as the various streptococci and staphylococci and the bacillus pyocyaneus, have been shewn by the most careful recent investigations to be deprived of life within a minute by a 1 to 20 watery solution of carbolic acid,[2]) the agent which we have always trusted for the purification of sponges and instruments, the hands of the operator and the integument of the patient at the seat of operation.

These are the points of greatest importance to attend to during the performance of an operation, the once dreaded atmospheric dust being, as it would seem, a matter that may be disregarded. We learn from various independent enquiries that the effects of microorganisms upon the living body are greatly influenced by the dose, that is to say by the numbers in which they are present at the point of intoduction.[3]) And this seems to provide a clue to understanding how bacteria in the attenuated and minutely subdivided form in which they are present in the atmosphere may be effectually disposed of by the natural antiseptic action of the blood and the tissues. In pre-antiseptic days this natural antisepsis often triumphed over enormous obstacles, preventing the layer of lymph and coagulum between cut surfaces from putrefying, in spite of the use of unclean sponges, instruments and hands, and the presence, over the outlet of the wound, of water-dressing which, though cleanly when applied, was within a few hours a stinking putrid mass. But under the converse conditions in which we now operate, this

[1]) An exception was once met with by von Volkmann who observed anthrax result from the use of the catgut ligature, prepared, no doubt, from the intestine of a sheep that had died of that disease. But this risk having been pointed out, care is now taken to treat the catgut in such a way as to make such an occurrence impossible.

[2]) Vide Behring, Ueber Desinfection etc., Zeitschrift für Hygiene, Neunter Band, 1890, p. 417.

[3]) Vide W. Watson Cheyne, Suppuration and Septic Diseases, Pentland, Edinburgh, 1889, p. 73 ff.

beneficent natural agency may, it seems, be implicitly trusted, if the microbes which enter the wound are only such as are deposited from the atmosphere. That such is really the case has become apparent from the uniform attainment of aseptic results by the use of means which could not, as we now see, completely exclude living atmospheric organisms, whether spore-producing or otherwise, during the performance of operations. The carbolic spray, which was introduced for the purpose of destroying the microbes of the air, could not, from its physical constitution, really effect that object,[4]) and owed whatever good it did to its properties as an irrigator. But no system of irrigation that can be devised can prevent, during the application of the sutures, the occasional entrance of air into deep parts of the wound from which blood is oozing on which the liquid of irigation cannot .act. Yet under the use of the spray or other forms of irrigation the results obtained may be fairly described as uniformly aseptic, when opportunity for efficient antiseptic work was afforded by unbroken skin of sufficient extent for the needful dressings. The complete exclusion of living atmospherie organisms during operations is impossible; but no harm appears to arise from their introduction.

Confirmation of this opinion has lately come from an unexpected quarter. The glowing accounts published by Koch ten years ago[5]) of the antiseptic properties of corrosive sublimate, led us to adopt solutions of that substance in place of the 1 to 40 carbolic lotion for washing and irrigating our wounds. But beautifully conclusive as Koch's experiments appeared, it turns out that the effects of the bichloride supposed to be due to germicidal action were in reality caused by the inhibitory power which, as was shewn by Koch, that agent possesses even when present in extremely minute proportions: and that if, instead of being merely washed away, however carefully, from the objects on which it has been made to act, it is got rid of entirely by converting it into inert sulphide, the original reports have to be toned down to an extraordinary degree. Instead of the resisting spores of anthrax being killed, as we were at first led to believe, by sublimate dissolved in 20,000 parts of bouillon acting for 10 minutes, we now learn that a solution of twenty times that strength fails to deprive them of vitality by an action of some hours duration.[6]) And even some sporeless micrococci resist the germicidal action of the bichloride in a most unexpected manner. Thus Behring

---

[4]) Vide Transactions of the 10th International Medical Congress, Vol. 1, p. 32.

[5]) Vide Ueber Desinfection by Dr. Robert Koch, Mittheilungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes, Band I, Berlin 1881.

[6]) Vide Behring, op. cit., p. 441 u. 443.

found that the staphylococcus pyogenes aureus was not destroyed completely by a 1 to 1000 solution of sublimate in bouillon acting for 25 minutes at about the ordinary temperature of wounds, 22 C.[7]) Such being the case, we cannot suppose that corrosive sublimate as I have used it can have acted with germicidal effect upon that microbe. My practice has been to abstain from irrigation during the operation, and at its conclusion wash the wound with 1 to 500 solution and irrigate during the application of the sutures with a 1 to 4000 lotion. As regards the washing, considering its very brief duration and also that the germicidal action of sublimate is greatly interfered with by albuminoid substances, such as the coagula in which the microbes are entangled, I cannot conceive that the process can have acted destructively on any of the staphylococcus pyogenes aureus which might have been deposited on the wound from the atmosphere. And as to the irrigation, it was obviously simply nugatory with respect to that species of microbe.

Nevertheless entire success attended this use of the sublimate; and we are therefore forced to conclude either that the staphylococcus pyogenes aureus, which seems to be the most frequent cause of suppuration in man, never fell upon our wounds during the space of about 7 years from the air of our operating theatre, or else that, although present, unharmed by our sublimate lotions, it failed to develop. It has, indeed, been shewn by experimental research[8]) that the pyogenic organisms are by no means abundant constituents of the dust of hospitals: but their rarity can hardly explain the entire absence of suppuration in our wounds for so long a period, and the fact can, I think, only be explained by the cooperation of the natural antisepsis.

It would, however, be a mistake to suppose that no good can ever be done by corrosive sublimate used in the manner which I have described. Resisting as the staphylococci have shewn themselves to that agent, there are other microbes very mischievous to wounds, such as the streptococcus pyogenes, the streptococcus of erysipelas and the sporeless bacillus pyocyaneus, which are destroyed by very much weaker solutions.[9]) And it may well be that if, as once occurred in my experience, a careless nurse were to come fresh from fomenting a bad case of erysipelas and, without changing her dress,

---

7) Vide Behring, op. cit. p. 404.

8) Vide Cheyne, op. cit. p. 88.

9) My colleague Professor Crookshank has ascertained that a cultivation of the streptococcus of erysipelas in bouillon is killed by a solution of sublimate in 4000 parts of water acting for one minute.

to hand sponges at an operation, the washing with 1 to 500 sublimate lotion might avert a calamitous attack of that disease.

But if, for the sake of guarding against carelessness on the part of our assistants, we think it prudent to wash our wounds before stitching them, it will I believe be wise for us, in the present state of our knowledge, to revert to that which we trusted in former years, the 1 to 40 solution of carbolic acid. This agent has been shewn to be far more uniform in its action upon micrococci than corrosive sublimate. Behring found that even the staphylococci are killed in a minute by a solution of about the strength mentioned,[10]) while at the same time carbolic acid is not hindered in its action by albuminoid substances in at all the same degree as sublimate is. The 1 to 40 solution, while it appears adequate for the purpose, is far less irritating than the 1 to 20 lotion, and therefore induces less discharge and involves less necessity for drainage. But here, as in other cases, prevention is better than cure; and it must ever be borne in mind that nothing that the surgeon can do can make up for want of care in his assistants. If for example a pair of forceps is handed to the operator with the intervals between its teeth occupied by dry septic pus, and a portion of this dirt becomes detached and left in the wound, the evil cannot be corrected by any antiseptic wash that is now at our disposal or any that the world is likely ever to see. Hence I must repeat that our chief attention must be devoted to enforcing scrupulous care on the part of all concerned in the operation in guarding against the grosser forms of septic impurity. Towels dipped in an antiseptic lotion and spread widely round the field of operation are an important aid in this respect.

The foregoing considerations indicate that the troublesome complication of irrigating during stitching may be safely omitted.

The operation being concluded, an external dressing such as shall effectually prevent the access of septic mischief till healing is accomplished is, of course, a matter of essential importance. For this purpose some surgeons have of late years employed materials merely aseptic, such as cotton wadding sterilized by heat. But such a dressing having nothing in it to counteract any accidental defilement, must demand an almost impossible degree of care in its manipulation in order to ensure that it is truly aseptic as left upon the patient. The merely aseptic dressing has also the fatal defect that it is liable to be occasionally soaked to the surface with discharge, in which septic development will then be free to spread inwards to the wound. I

---

[10]) Vide Behring, op. cit. p. 417. Crookshank finds that staphylococcus pyogenes aureus is killed in 1 minute by 1 to 50 watery solution of carbolic acid.

believe, therefore, that a dressing, in order to be trustworthy, must be charged with some chemical antiseptic substance. Ideally this substance ought to possess three qualifications; it should be thoroughly reliable in its antiseptic action, it should be capable of being stored up in the material charged with it so that it cannot be washed away by the discharge before the dressing is renewed, and it should be free from irritating properties, so as not to interfere with healing. The nearest approach to this ideal which I have yet met with is presented by a combination of cyanide of mercury with cyanide of zinc. Chemists are not agreed as to whether the two constituents are united in true chemical combination. But however this may be, their association is so intimate that, whereas the cyanide of mercury alone is freely soluble in water and serum and highly irritating to the skin, the combination is almost absolutely insoluble in water and requires about 3000 parts of serum to dissolve it at the temperature of the human body. Hence, if diffused in a dressing, it remains most efficiently stored in spite of very free discharge; while it is so slightly irritating as not to interfere materially with healing, requiring no protective layer to be interposed between it and the wound. As regards its antiseptic virtues, it is very remarkable for inhibitory efficacy, i. e. for the power of preventing the development of microbes in its vicinity, even in the liquid which tests more severely than any other the antiseptic properties of mercurial compounds, viz. the mixture of serum and blood corpuscles which constitutes the first and most copious discharge from a wound. It is, however, very feeble as a germicide: and in order to make sure that a dressing containing it shall have no hurtful organism alive in it when it is applied, it is well to damp the dressing with a germicidal lotion before applying it. For this purpose a 1 to 20 carbolic solution seems the best that can be employed.[11]) The carbolic acid soon flies off and leaves nothing in contact with the wound but the unirritating cyanide and the fabric charged with it.

In changing the dressing, the skin around the wound is purified on each occasion with carbolic lotion, the wound itself having been previously covered with some trustworthy antiseptic material to avoid the chance of its contamination. These may seem minute details to refer to here; but in truth they all illustrate principle.

In wounds already septic, attempts are made with more or less success to restore the aseptic state: but this is a matter on which it is not now needful to enter.

[11]) A solution of bichloride of mercury is of little value for this object, in asmuch as it forms with the two cyanides a soluble salt of very feeble germicidal power.

Abscesses, whether acute or chronic, are a field for antiseptic surgery which yields very beautiful results, in striking contrast with those of former practice and at the same time of great pathological interest.

As an example of the former class let us take a case of extensive suppuration of the mammary gland during lactation. Here, under the old system of poulticing, protracted suppuration followed the evacuation of the cavity; and in spite of free incision, sinuses often remained which could only be cured by laying them open throughout their extent. Under antiseptic management, the abscess being emptied by a puncture sufficient to admit the introduction of a drainage-tube, nothing but bloody serum is found next day upon the dressing, the serous discharge diminishes rapidly and healing is complete in a very few days, sinus of the mamma being a thing unknown.

To illustrate the chronic class may be taken a psoas abscess consequent on tubercular caries of the spine. Under free incision and poulticing, such cases were almost invariably fatal. If the patient survived the acute fever of the first few days, he perished after a longer or shorter period of hectic caused by protracted free suppuration. But if under antiseptic precautions a drainage-tube is inserted and, without the introduction of any medication into the abscess, a trustworthy dressing is applied, no fever whatever occurs, and the discharge, as in the acute case, is as a rule sero-sanguineous at the outset and afterwards merely serous and soon trifling in amount: and if scrupulous antiseptic care is maintained, a cure is almost always at last effected.[12)]

When first I wituessed the remarkable fact of the entire cessation of suppuration as a result of relieving abscesses of their contents and at the same time preventing the access of microorganisms from without, I inferred that microbes could have nothing to do with the production of the pus, but that it was caused by inflammation which, however it had originated, was kept up by the tension of the pent up liquid operating through the nervous system. This

[12)] Acting on a hint derived from the Vienna practice of washing ont these abscesses with a weak antiseptic lotion and then introducing iodoform and closing the incision, I have of late years washed the cavity with 1 to 10,000 solution of corrosive sublimate and stitched the wound; dispensing with the iodoform which, I believe, cannot effect what has been expected of it, while it involves a certain risk of iodoform poisoning. The results have been much on a par with those of the Vienna practice. Quite recently, however, we have derived very great advantage from adopting the use of the "flushing gouge" suggested by Mr Arthur Barker, by which the pyogenic membrane and all cheesy matter, with sequestra, are simultaneously scraped away and washed out. An antiseptic dressing is of course applied to the sutured wound, which may either heal at once throughout or furnish a temporary leakage of serum.

view has, however, been disproved for both acute and chronic abscesses: for the acute by Ogston's observation that they invariably contain micrococci, which experiment has since proved to be truly pyogenic, and for the chronic by Koch's discovery of the tubercle bacillus, which we now know to abound in the pyogenic membrane and caseons material in such cases. Some other explanation is therefore called for. As regards acute abscesses, if we consider what is the primary difference made by a poultice, as compared with an antiseptic dressing, we see that putrefaction is admitted by the former, while it is excluded by the latter. And I conceive that the acrid products of putrefaction act injurionsly upon the pyogenic membrane and prevent destruction of the micrococci by the natural antisepsis which is always disposed to operate, but, so long as the abscess is unopened, is hindered by the disturbing influence of tension caused by the rapidly accumulating pus.

In chronic abscesses the slowly increasing contents cause but little tension. But we know that a very slight degree of tension on the wall of a cavity containing fluid is sufficient to keep up chronic inflammation in the sac and surrounding tissues. This is well illustrated by the obstinacy of chronic bursitis patellae so long as the bland serous contents remain in the sac; and conversely the rapid cure that takes place when provision is made antiseptically for the escape of the fluid. Not only does the tendency to abnormal effusion of fluid cease, but the inflammatory induration around the sac speedily disappears. And as inflammation, in whatever degree, is always a cause of weakness of the part affected by it, we can understand that, so long as a psoas abscess remains unopened, the enfeeblement of the surrounding tissues, caused in the way referred to, may place the tubercular vertebrae at a disadvantage in their combat with the tubercle bacilli and prevent them from throwing off the disease as they would have done before abscess had occurred, if the spine had been placed at rest in the recumbent posture. If tension is relieved by antiseptic drainage, the tissues are allowed to recover vigour and assert their supremacy. But if such an abscess is poulticed after incision, though tension is removed, far worse causes of disturbance come into operation. The pyogenic organisms, previously absent, are admitted, and along with them the microbes of putrefaction, the products of which are at first absorbed by the sac and cause the primary toxic fever, but soon by their irritation convert the pyogenic membrane into a huge granulating surface which suppurates like an ulcer under water-dressing. The tubercle bacilli meanwhile are allowed to develop at will in the tissues enfeebled by this fresh cause of disturbance.

Even in abscesses with fetid contents antiseptic treatment is often rewarded by brilliant success. I once opened an abscess in the lumbar region, giving exit to a brown liquid, closely resembling thin faeces and with a smell like that of putrid intestines in the dead-house. Being provided with an antiseptic dressing, I applied it, and on changing it next day I was, I confess, surprised as well as delighted to see nothing issue from the opening but a few drops of transparent and odourless serum. Microscopic examination shewed the original contents to consist almost entirely of closely packed very slender bacilli in active writhing movement: of what species I know not. Healing took place rapidly with a typically aseptic course.

In that case I picture to myself the following series of events. The colon was at some spot affected with inflammation not severe enough to cause death of its tissues, but sufficiently intense to prostrate for the time the agency by which, in a healthy state of the bowel, bacteria in the faeces are prevented from passing throug hits walls. One or more of this particular species of bacillus, having traversed the inflamed intestine, developed in the tissues outside the bowel, and, by a peculiar fermentative action, transformed the effused liquor sanguinis into the offensive material of the abscess contents. This species of bacterium, however, while it throve on this foul pabulum, was unable to grow in pure blood, and when the cavity of the abscess was flushed with liquor sanguinis effused from its wall after it was opened, the microbe ceased at once to develop; and the abscess followed the same course as if no unusual organism had been present.

Whatever may be thought of this explanation, I venture to urge that all abdominal abscesses with foul contents (excepting those which obviously coutain faecal matter) should be afforded the chance of following an aseptic course under antiseptic management.

Submucous abscesses of the rectum pointing beside the anus, have always fetid contents, but if carefully treated antiseptically, will, as a rule, heal without the occurrence of „fistula in ano", i. e. without the formation of a communication with the interior of the intestine.

Joseph Lister
London

April 1891

Ueber seltnere Formen der Pleuritis

von

Dr. von Ziemssen,
Professor in München.



Seitdem die bacteriologische Untersuchung der pleuritischen Exsudate Eingang in die klinische Diagnostik gewonnen hat, ist die ätiologische Trennung der an der Pleura vorkommenden Entzündungsformen mehr und mehr in den Vordergrund getreten. Damit sind auch die Gesichtspunkte für die prognostische Beurtheilung und für die Therapie der einzelnen Formen schärfer geworden. Man würde aber sicher zuweit gehen, wollte man alle Entzündungsreize, welche an der Pleura wie an den übrigen serösen Häuten zu den verschiedenen Formen der Exsudation führen, ausschliesslich auf parasitäre Invasion zurückführen. Atmosphärische und mechanische Schädlichkeiten behaupten hier sicherlich ihren Platz, und insbesondere dürften die rein fibrinösen und die wenig umfangreichen serösfibrinösen Exsudate der Pleurahöhle, wie sie in der täglichen Praxis so unendlich oft zur Beobachtung kommen, vorwiegend auf solche nicht parasitäre Schädlichkeiten zurückzuführen sein.

Ein stringenter Beweis für diese Auffassung ist allerdings im einzelnen Falle nicht zu führen; indessen lässt sich doch manche Thatsache zu Gunsten derselben anführen. Der negative bacterioskopische Befund genügt selbstverständlich nicht, da wir diesen bei der grössten Mehrzahl der tuberculösen Exsudate als Regel finden, und da andererseits auch die Zahl der Microbien ja so gering sein kann, dass sie mit den gewöhnlichen Methoden der Untersuchung nicht gefunden werden, während vielleicht ihre Anwesenheit durch eine zweckmässigere Methode der Auffindung morphotischer Bestandtheile, z. B. mittelst des Centrifugirungsverfahrens (Litten, v. Jacksch), nach-

gewiesen werden könnte. Ueber diese Frage kann also nur die Zukunft entscheiden. Vor der Hand sind wir jedenfalls nicht berechtigt, aus dem Fehlen von Spaltpilzen in dem Sediment eines Pleura-Exsudates auf absolutes Fehlen derselben zu schliessen und können somit dieses Moment für die nichtparasitäre Natur eines Exsudates nicht verwerthen. Dagegen dürfte ein besonderes Gewicht auf die Gutartigkeit des Verlaufs solcher Pleuritiden, auf die Schnelligkeit der Resorption ihrer flüssigen Ergüsse und die Harmlosigkeit ihrer Residuen zu legen sein. Serös-fibrinöse Pleura-Exsudate von mässigem Umfange, welche bei bis dahin gesunden und aus gesunden Familien stammenden Personen z. B. in Folge einer Erkältung oder dergleichen zu Stande kommen, welche im Verlaufe weniger Wochen unter geeigneter Behandlung sich vollständig resorbiren und keine nachweisbaren Störungen hinterlassen, kann man bis auf Weiteres wohl getrost als nicht parasitär betrachten.

Ein Moment, welches sich zur Erklärung dieses günstigen Verlaufes aufdrängt, ist die relative Fibrinarmuth solcher Exsudate, der Mangel der dicken faserstoffigen Beschläge der Pleura, welche der Resorption des serösen Antheiles so hinderlich sind. Nirgends ist diese Fibrinarmuth der entzündlichen Pleura-Exsudate so auffallend wie bei den Pleura- und Pericardial-Ergüssen im Verlaufe des acuten Gelenkrheumatismus. Dementsprechend vollzieht sich auch die Resorption der gewöhnlich sehr massigen Exsudate gewöhnlich in überraschender Schnelligkeit. Unwillkürlich wird man angesichts solcher Vorgänge bei den sogenannten rheumatischen Pleuritiden auf die Annahme eines chemischen Agens hingedrängt, welches durch die Einwirkung atmosphärischer Schädlichkeiten aus dem Plasma des Blutes oder des Gewebes abgespalten wird und sich besonders zu den serösen Häuten acut, aber nicht nachhaltig feindlich verhält.

Rechnen wir hierzu die Thatsache, dass alle bisherigen Versuche — auch die unseren —, aus den serösen Exsudaten der Pleurahöhle, des Pericardiums und der Gelenke, Spaltpilze zu züchten, ein negatives Resultat gehabt haben, so muss es vorläufig als sehr unwahrscheinlich bezeichnet werden, dass diesen Entzündungen pathogene Spaltpilze zu Grunde lägen.

Bacteriologische Untersuchungen von solchen Pleura-Exsudaten, welche durch einfache Erkältung entstanden zu sein scheinen, liegen bisher — wenigstens in grösserer Zahl — nicht vor. Dieselben würden ja auch keine besondere Beweiskraft haben, da der negative bacterioskopische Befund bisher ja allgemein und mit Recht als für tuberculöse Grundlage sprechend angesehen wird. Jedenfalls geht Landouzy viel zu weit, wenn er die Existenz der Erkältungspleuritis vollkommen läugnet und alle Exsudate mit negativem Befunde

auf Tuberculose zurückführt. Jeder Kliniker, der auf eine Beobachtungszeit von mehreren Decennien zurückblickt, hat eine Reihe von Kranken gesehen, welche von Pleura-Exsudaten mässigen Umfanges — ich betone ausdrücklich den mässigen Umfang — genesen, Decennien lang gesund blieben und wo dann später die Section keine Spur von Tuberculose auffinden liess. Solche aus langjähriger klinischer Beobachtung entnommenen und durch anatomische Untersuchung bestätigten Thatsachen dürften hier vor Allem entscheidend sein, da uns jede Möglichkeit fehlt, im Verlaufe oder nach Ablauf einer exsudativen Pleuritis die Abwesenheit einer tuberculösen Grundlage mit absoluter Sicherheit zu beweisen. Andererseits kann an und für sich auch das Gesundbleiben solcher Personen durch eine Reihe von Jahren nicht als beweiskräftig angesehen werden, da ganz unscheinbare Tuberculosen der Lunge, welche sich dem klinischen Nachweise entziehen, nach Ablauf einer Pleuritis zur dauernden Heilung kommen können. Der nachträgliche anatomische Nachweis fehlender Tuberculose kann im Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung also hier allein entscheiden.

Dass die Mehrzahl der serösen, bacterioscopisch negativen Exsudate, vor allem der sehr umfangreichen, auf tuberculöser Grundlage beruhen, das kann wohl als durch die klinische Erfahrung sowohl als auch durch die bacteriologischen Untersuchungen von A. Fränkel u. A. als gesichert bezeichnet werden. Dabei bedarf allerdings noch mancher Punkt von klinischer und anatomisch-bacteriologischer Seite der Aufklärung.

Ich wende mich nun zu den selteneren Formen der Pleuritis, welche heute im Vordergrunde des Interesses stehen. Vor Allem sind es die metapneumonischen und septischen Pleuritides, welche unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nehmen. Wir haben uns im Münchener klinischen Institute seit mehreren Jahren mit diesen seltenen Formen eingehender beschäftigt. Insbesondere hat Prinz Ludwig Ferdinand von Bayern in Gemeinschaft mit mir und Dr. Sittmann, meinem bacteriologischen Assistenten, sich mit grosser Ausdauer dem Studium dieser Frage hingegeben. Ich will einer grösseren Arbeit des Prinzlichen Autors, welche in Aussicht steht, nicht vorgreifen, sondern mich darauf beschränken, einige Punkte aus der ganzen Beobachtungsreihe zu berühren, welche mir von hervorragender practisch-therapeutischer Bedeutung zu sein scheinen.

Ich wende mich zunächst zu den metapneumonischen Pleura-Exsudaten. Die Häufigkeit seröser und eitriger Exsudate im Gefolge von croupösen Pneumonien ist durch die neueren Arbeiten sicher gestellt; ebenso die Thatsache, dass diese Exsudate, selbst

die eitrigen, eine relativ günstige Prognose geben, und dass sogar in einzelnen Fällen eitrige Exsudate ohne Operation zur Rückbildung kommen können. Auch das scheint nach den Beobachtungen von A. Fränkel, Netter und Levy sowie nach unseren Beobachtungen zweifellos, dass die grösste Mehrzahl dieser Exsudate den Diplococcus Pneumoniae Fränkel enthält und dass nur in einzelnen Fällen mit oder nach dem Diplococcus auch Streptococcus und Staphylococcus darin gefunden wird.

Ich habe in den letzten 4 Jahren 25 Fälle von metapneumonischen Exsudaten auf meiner Abtheilung beobachtet. Von diesen Exsudaten waren 23 serös-eitrig oder rein eitrig und nur zwei rein serös. Der Radicaloperation mit Rippenresection wurden unterzogen 19; davon genasen 16. Von den drei Gestorbenen erlagen zwei complicirenden Herz- und Nierenerkrankungen, während bei dem Dritten der Tod durch allgemeine Sepsis, ausgehend von einem puerperalen Ovarialabscess, erfolgte. In diesem letzten Falle ergab die bacterioskopische Untersuchung des Empyems anfangs nur Diplococcen, später aber Streptococcen. Die rechtsseitige Thoracocentese mit Rippenresection hatte zwar eine dreitägige Fieberlosigkeit zur Folge, vermochte aber das tödtliche Ende nicht abzuwenden.

Von den nichtoperirten Fällen starb eine heruntergekommene Frauensperson, welche in ganz desolatem Zustand aufgenommen wurde, schon 36 Stunden nach ihrem Eintritt ins Krankenhaus. Die Section ergab Hepatisation des linken Oberlappens und Compression des linken Unterlappens durch ein fibrinös-eitriges Exsudat (daneben Obsolescenz der rechten Pleurahöhle).

Genesen sind von den Nichtoperirten 4 Fälle; bei diesen resorbirte sich das Exsudat in 3 Fällen nach einfacher Probepunction; in dem vierten wurde durch Punction und Aspiration nach vorhergegangener Probepunction eine mässige Menge Eiters entleert.

1. Der letztgenannte Fall betraf einen 33jährigen Hausknecht, von guter Constitution, bisher (mit Ausnahme einer fieberhaften Krankeit mit Diarrhoe im Jahre 1882) stets gesund. Derselbe erkrankte am 23. Februar 1889 acut mit Schüttelfrost an einer Pneumonie des linken Unterlappens, wozu sich bald Icterus mit mässiger Leberschwellung gesellte. Am 9. Krankheitstage ist die Temperatur unter Abnahme des Icterus und der Pulsfrequenz, Morgens auf 38° C. gesunken, steigt aber Abends wieder auf 39.5°. Im oberen Theil des Oberlappens besteht Knistern neben Bronchialathmen, der untere Theil ist bereits von Pleura-Exsudat umhüllt. Vom 13. Tage ab ermässigt sich die Temperatur, die pneumonische Infiltration ist weiter zurückgebildet, das Pleura-Exsudat unverändert. Durch Probepunction wird aus der linken Pleurahöhle ein dicklicher chokoladefarbiger Eiter entleert, in welchem sich Fränkel'sche Diplococcen befinden. Durch nachfolgende Punction mit Aspiration wird alsdann eine mässige Menge des Exsudates ausgesogen. In den nächsten Tagen sinkt die Temperatur weiter abwärts und vom 24. Tage an ist Patient fieberlos. Trotzdem besteht eine erhebliche Dämpfung mit Bronchialathmen an der Basis, von der Wirbelsäule zur Achsel abfallend, fort. Am 48. Tage wird bei andauernder Fieber-

losigkeit das restirende etwa handgrosse Dämpfungsgebiet in der Chloroformnarkose mit mehrfachen Probepunctionen durchsucht. Dieselben ergaben Blut mit Eiterflocken gemischt; in letzteren Leukocyten in vorgeschrittener Fettmetarmophose, vielfach schon in Auflösung begriffen, ausserdem Diplococcen in ziemlicher Menge, aber keine sonstigen Spaltpilze. Ein Culturversuch mit den Diplococcen blieb resultatlos.

In der 12. Woche war Patient wieder vollkommen arbeitsfähig.

In den übrigen drei Fällen, welche nur eine oder mehrere Punctionen mit unserer grossen (2,7 ccm haltigen) Probepunctionsspritze erfuhren, war das bacteriologische Verhalten folgendes:

2. J. N., 27jähriger Schneider, mittelgross, ziemlich mager, hat vor zwei Jahren schon Lungenentzündung durchgemacht. Derselbe erkrankte am 21. März acut mit rechtsseitigem Bruststichen und grosser Athemnoth. Rec. am 27. März, zeigt er Hepatisation des ganzen rechten Unterlappens, mit mässigem Pleuraexsudat combinirt, Sputum rostfarben, Temperatur 39.5. Resp. 42, Puls 102. Probepunction ergiebt ein seröseitriges Exsudat, welches in Deckglaspräparaten mit Carbolfuchsin und Gentianaviolett nach Gram gefärbt, viel Leukocyten und vereinzelte Doppelcoccen mit zackigem, verschwommenen Contur aufweist. Eine Maus mit einem ccm subcutan geimpft, erliegt nach 45 Stunden und die Section ergiebt Milzvergrösserung, im Herzblut zahlreiche Diplococcen mit schwach gefärbter Kapsel; auch halten die Bacterien die Gram'sche Färbung aus. Ein Milzstück wird in Bouillon (37° C.) übertragen, ausserdem auch auf zwei schräg erstarrte Agarröhren aufgestrichen; in der Bouillon sind nach 24 Stunden Doppelkugeln und Doppelkurzstäbchen, letztere mit lebhafter Molecularbewegung, gewachsen; in den Agarröhren gingen in 48 Stunden zahlreiche Colonieen von Diplococcus lanceolatus pneumoniae auf.

Am 28. März wurden durch aspiratorische Punction nur wenige ccm des Exsudates mit Blut gemischt, entleert. In der Nacht vom 29. zum 30. März trat die Krise ein. Die Reconvalescenz nahm dann unter andauernder Fieberlosigkeit einen normalen Verlauf. Die Dämpfung am linken Unterlappen hellte sich mehr und mehr auf, und am 23. April konnte P. als genesen aber noch schonungsbedürftig in die Reconvalescentenanstalt entlassen werden.

Hier lag also ein serös-eitriges metapneumonisches Exsudat vor, welches am siebenten Krankheitstage nur Diplococcus A. Fränkel in keimfähigem und virulentem Zustand enthielt.

3. G. U., 22jähriger Glasergeselle, erkrankt am 6. November 1889 ganz acut, lässt bei der Aufnahme am 10. November neben einer croupösen Pneumonie des linken Unterlappens ein linksseitiges Pleuraexsudat von Handhöhe constatiren. In der Nacht vom 10. zum 11. (5. Krankheitstag) tritt die Krise ein und die Temperatur bleibt mit Ausnahme einer leichten Steigerung am Abend des 11. November (37.8°) von da ab normal.

Am Nachmittage des 12. Novembers (7. Krankheitstag), also 20, resp. 40 Stunden nach der Entfieberung wird mittelst Probepunktion ein ziemlich klares, seröses Exsudat entleert, welches auf Glycerin-Agarplatten gebracht und bei 37° im Thermostaten gehalten, am 16. November drei Colonieen mit den Characteren Fränkel'scher Diplococcen aufweist.

Von dieser Reincultur wird am selben Tage eine Aufschwemmung in sterilisirtem Wasser einer weissen Maus unter die Rückenhaut eingespritzt. Dieselbe verendete erst am 19. November; auch zeigte die Section Nichts für Sputum-Septicämie Characteristisches; im Herzblut wenig Diplococcen ohne Kapseln.

Am 21. November wird noch einmal eine weisse Maus mit der Reincultur nach

derselben Methode in Aufschwemmung subcutan injicirt; nach einem vorüber gehenden Unwohlsein erholt sich die Maus und bleibt gesund.

Die Genesung des Kranken verlief normal und rasch.

In diesem Falle bestand also ein seröses Exudat mit Pneunomie-Diplococcen, welche 20 resp. 40 Stunden nach der Krise durch Probepunction entleert, sich noch als keimfähig aber nicht mehr virulent erwiesen.

4. J. K., 18jähriger Bäckergeselle, kräftiger muskulöser Mensch, früher stets gesund, erkrankt am 18. Februar 1890 unter Schüttelfrost etc. an einer Pneumonie des linken Oberlappens. Aufgenommen am 20. Februar, lässt sich ausser der Pneumonie noch Exsudat im unteren Abschnitte der linken Pleurahöhle nachweisen. Am 23. Februar wird auch noch eine Pleuropneumonie des rechten Unterlappens constatirt. Das pneumonische Sputum ergiebt reichlich Fränkel'sche Diplococcen. In der Nacht vom 24. zum 25. Februar tritt die Krise ein, und damit beginnt die Rückbildung der doppelseitigen Pneumonie.

Das linksseitige Exsudat wird am 28. Februar, also am 4. Tage nach der Krise mittelst Probepunction entleert, enthält Leukocyten und Erythrocyten und vereinzelte Diplococcen mit hellem Hof. Es wurden 3 Fleischwasser-Pepton-Zucker-Agarplatten behufs Cultur gegossen und bei 37° C. im Thermostaten gehalten. Dieselben bleiben aber steril.

Das Exsudat resorbirt sich allmählich und Patient wird am 13. März als genesen in die Reconvalescentenanstalt entlassen.

Es erwiesen sich hiernach die in dem serösen Exsudat vier Tage nach der Entfieberung vorhandenen Diplococcen als nicht mehr cultivirungsfähig. Eiterbildung trat auch in diesem Falle in dem Exsudat nicht ein, und der Verlauf dieses klinisch recht schweren Falles war ein relativ rascher und günstiger.

Es folgen nun zwei Fälle von metapneumonischem Empyem, welche beide die Thoracocentese erforderten.

5. J. S., 18jährige Magd, von gracilem Körperbau und gutem Ernährungsstande, früher stets gesund, erkrankt acut am 28. Juni 1890, wird am 30. Juni aufgenommen mit hohem Fieber, rostbraunem Sputum, pneumonische Infiltration des linken Unterlappens.

Am 3. Juli lässt sich neben der Pneumonie linkerseits auch Pleura-Exsudat nachweisen. Dasselbe ergiebt sich am 4. Juli bei der Probepunction als serös-eitrig, trübe, diplococcenhaltig. Eine mit dem Exsudat geimpfte Maus verendet rechtzeitig an characteristischer Sputum-Septicämie.

Am 5. Juli ist auch Pneumonie des rechten Unterlappens nachweisbar und am 6. Juli hat dieselbe bereits eine ziemlich grosse Ausdehnung erlangt. Vom 8. Juli ab sinkt die Temperatur unter den Erscheinungen der Lösung in den pneumonischen Infiltraten und vom 10. Juli (13. Krankheitstag) ab ist Patientin fiberlos.

Die Exsudatdämpfung L. U. besteht fort und eine am 17. Juli vorgenommene Probepunktion ergiebt rein eitrige Beschaffenheit des Exsudates.

Es wird nunmehr 6 Tage lang zugewartet. Das Exsudat vermindert sich aber nicht, vielmehr stellt sich von neuem Fieber ein. Am 23. Juli wird deshalb in der linken Axillarlinie ein Stück der 8. Rippe resecirt und eine mässige Menge Eiters entleert.

Nach mehrfachen kleinen Zwischenfällen geht die Heilung des Empyems in befriedigender Weise vor sich und Patientin konnte am 17. September entlassen werden.

Ich übergehe die Einzelheiten des bacteriologischen Verfahrens und deren Ergebnisse, welches sowohl in Betreff der Culturen als der Virulenz bei der Verimpfung auf Mäuse das ganz einwurfsfreie Resultat ergab, dass ein reines Diplococcen-Empyem vorlag, welches aus einem Anfangs serös-eitrigen, metapneumonischen Exsudat sich entwickelt hatte. Ich bemerke nur noch, dass wir durch die Lage der Dinge dem Empyem gegenüber zur Operation gedrängt waren und es nicht riskiren konnten, hier weiter expectativ zu verfahren.

Der nachstehende Fall verhält sich dem eben geschilderten fast vollständig gleich.

6. M. S., 36 Jahre, Tagelöhnerin, rec. 6. März 1890, eine kräftig gebaute Person, früher stets gesund, will Mitte Februar an der Influenza erkrankt und seitdem mit Bruststichen linkerseits behaftet sein.

Am 2. März erkrankt mit Frost und Hitze, Kopfschmerz, Erbrechen. Bei der Aufnahme bietet sie bei hohem Fieber ein bedeutendes linksseitiges Pleuraexsudat von rein seröser Beschaffenheit, von welchem am 7. März durch aspiratorische Punction 500 ccm entleert werden. Nach mehrfachen Auf- und Niederschwanken des Exsudates wird am 28. März wieder eine Probepunction gemacht, welche rein eitriges Exsudat ergiebt. In demselben lassen sich zahlreiche Diplococcen ohne Beimengung anderer Spaltpilze nachweisen.

Am 29. März wird ein 4 cm langes Stück der 8. Rippe unter dem Angulus scapulae resecirt und dabei etwa $1^1/_2$ Liter Eiter entleert. Auch in diesem Eiter fanden sich Diplococcen, welche sich cultivirungsfähig und virulent für die Maus erwiesen.

Die Heilung des Empyems nahm einen durchaus günstigen Verlauf, so zwar, dass am 4. Mai die Operationswunde vollständig geschlossen war und die Kranke am 8. Mai in die Reconvalescentenanstalt entlassen werden konnte.

In diesem Falle lag also ein reines Diplococcenempyem vor, welches, wie es scheint, von einer Influenzapneumonie stammend, Anfangs trüb serös, nach 18 Tagen aber rein eitrig war.

Die Gutartigkeit der Diplococcenempyeme zeigt sich hier wieder recht deutlich. Die Anfangs sehr grosse Empyemhöhle ist 37 Tage nach der Operation schon vollständig und für die Dauer geschlossen.

Diese wenigen Beobachtungen mögen genügen, um zu zeigen, dass in den metapneumonischen Exsudaten, serösen wie eitrigen, der Diplococcus lanceolatus A. Fränkel der legitime und gewöhnlich auch alleinige Spaltpilz ist, und dass der Charakter dieser Diplococcen-Exsudate im Allgemeinen ein gutartiger ist, insofern einzelne sicher ohne Operation heilen, auch wenn sie von eitriger Beschaffenheit sind, und ferner, dass auch die Heilung der grossen Diplococcen-Empyeme, welche zur Operation kommen, im Allgemeinen rasch vor sich geht.

Viel ungünstiger gestalten sich die Verhältnisse bei Diplococcen-Empyemen, in denen sich in der Folge auch Streptococcen angesiedelt finden. In zwei Fällen dieser Art, welche wir beobachteten,

erfolgte die Genesung nach der Rippenresection sehr langsam, in dem dritten Falle erfolgte, wie schon oben erwähnt, der Tod durch Septicopyämie, ausgehend von einem aus dem Puerperium stammenden, ganz latent gebliebenen Ovarialabscess, von dem wahrscheinlich auch die secundäre Streptococceninvasion in das ursprüngliche Diplococcenempyem erfolgte.

Eigenthümlich erscheint die Differenz in den Beobachtungen betreffs der Virulenz und der Cultivirungsfähigkeit der Diplococcen, welche nach der Fieberkrise aus den metapneumonischen Exsudaten entnommen werden. Während in dem obigen Fall IV die Diplococcen vier Tage nach der Entfieberung sich nicht mehr cultivirungsfähig erwiesen, fand Levy bei einem achtjährigen Mädchen noch 14 Wochen nach überstandener Pneumonie in dem Empyem massenhaft Diplococcen mit wohl erhaltener Virulenz. Allerdings war in unserem Falle das Exsudat serös geblieben.

Die praktisch wichtige Frage, ob man bei den Diplococcen-Empyemen ohne Radcial-Operation auskommen könne, lässt sich nach unseren, wie nach den Strassburger Beobachtungen, noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Dass derartige Empyeme von geringem Umfange spontan zur Resorption kommen können, wenn die Diplococcen in ihnen abgestorben oder doch von abgeschwächter Virulenz sind, ist nicht zu bezweifeln; ebensowenig, dass die Empyeme mittelst Durchbruch in die Lunge zur Entleerung und damit zur Heilung kommen können. Indessen möchte ich nicht zugeben, dass es gerathen sei, grössere Diplococcen-Empyeme sich selbst zu überlassen, sondern glaube, dass man gut thut, dieselben durch die Radicaloperation zu entfernen und diesen Eingriff nicht zu lange hinauszuschieben. Schon die Rücksicht auf die Reïntegration der comprimirten Lungentheile fordert gebieterisch, dass man dieselben möglichst bald entlaste. Einem Versuche, das Empyem durch aspiratorische Punction, welche die Compression aufhebt, zu entfernen, kann man die Berechtigung nicht absprechen. Sammelt sich aber danach das Empyem wieder an, so ist dann für mich die Indication zur Radicaloperation gegeben. Zur Anwendung der Bülau'schen Aspirations-Drainage kann ich mich in Anbetracht der dicklichen Consistenz der eitrigen Exsudate nach Pneumonieen nicht verstehen. Nach meiner Ueberzeugung ist und bleibt dieses Verfahren eine halbe Massregel, welche auch in Hamburg, wie mir glaubwürdig versichert wurde, in vielen Fällen schliesslich doch durch die Radicaloperation ersetzt werden musste, nachdem die Kranken wochenlang die grossen Unbequemlichkeiten der Punctions-Drainage nutzlos durchgekostet hatten.

Die Statistik unserer Empyem-Operationen, welche sämmtlich, mit

Ausnahme eines einzigen Falles, mit partieller Rippenresection ausgeführt wurden, ergiebt in den letzten zehn Jahren, insbesondere seit wir nach der Operation die Ausspülung der Pleura aufgegeben haben, so befriedigende Resultate in Bezug auf die Genesung selbst sehr schwerer Fälle, dass ich die Radicaloperation auch für die metapneumonischen Empyeme dem Bülau'schen Verfahren weit vorziehe. Ich gehe sogar soweit, die Thoracocenthese auch in Fällen von serösen Exsudaten anzuwenden, welche nach mehrfachen aspiratorischen Punctionen sich immer wieder in alter Weise ersetzen. Diese Fälle sind im Ganzen selten. Sie beruhen wohl auch zumeist auf tuberculöser Basis und gewähren im Allgemeinen keine besonders günstige Prognose.

Zum Schlusse möchte ich noch einer seltenen Form der trockenen Pleuritis gedenken, welche ich als circumscripte indurirende Pleuritis bezeichnen möchte. Dieselbe zeichnet sich in ihrem klinischen Verlaufe aus durch die ungewöhnlich lange Dauer und die ausserordentliche Intensität des pleuritischen Reibens bei Abwesenheit entzündlicher und fieberhafter Symptome. Das grobe Knarren, welches bei der Pleuraverschiebung entsteht, ist gewöhnlich auch deutlich fühlbar für den Kranken wie für den Arzt und kann in gleicher Stärke ohne jeden entzündlichen Schmerz über viele Wochen wahrgenommen werden. Die Rauhigkeit kann bei dieser Form, welche ihren Sitz meist in dem Complementärraum der Pleura am unteren, vorderen und seitlichen Umfang hat, angesichts der langen Dauer dieses Phänomens schwerlich auf blossen Fibrinbeschlag bezogen werden, deutet vielmehr auf eine hyperplastische Verdickung der Pleura hin. Ob diese Form schliesslich auch zu Verwachsung der Pleurablätter und zur Obsolescenz des Sinus pleurae führt, vermag ich bei dem Mangel anatomischer Constatirung nicht mit Sicherheit zu entscheiden, halte diesen Ausgang aber auf Grund meiner klinischen Erfahrung für sehr wahrscheinlich.

Mir ist diese seltene Form der Pleuritis sicca deshalb von besonderem Interesse, weil ich persönlich von derselben heimgesucht wurde während der Zeit, da ich in Würzburg studirte und weil unser verehrter Altmeister, dem dieses Buch gewidmet ist, mir damals, in Gemeinschaft mit unserem verewigten Freunde Rinecker mit seinem ärztlichen Rath zur Seite stand. Er setzte es damals zu meiner grössten Freude gegen Rinecker durch, dass ich das Bett schon nach wenigen Tagen verlassen durfte und trotz des noch Wochen lang fortbestehenden, auf grössere Distanzen hörbaren Knarrens die Vorlesungen wieder besuchen konnte. Auch später hat Virchow mir wiederholt in wichtigen Fragen ärztlichen Rath ertheilt.

So steht unser Jubilar mir aus der schönen Würzburger Zeit nicht blos als der geistreiche und begeisternde Lehrer, sondern auch als scharfsinniger Arzt in dankbarem Gedächtniss. Gleich mir werden alle Collegen, welche im Anfang der fünfziger Jahre zu seinen Füssen sassen und zugleich das Glück hatten, ihm persönlich näher zu treten, sich allzeit mit herzlicher Dankbarkeit und aufrichtiger Verehrung des tiefgehenden Einflusses erinnern, den er auf Geist und Gemüth seiner jugendlichen Freunde übte. Wenn ich die hoffnungsvollen und strebsamen Jünglinge, welche Virchow damals um seine Person im engeren Kreise versammelte, vor meinem geistigen Auge vorübergehen lasse, die Ludwig und August Mayer, Siegmund, Ackermann, Panum, Kierulf, Goll, Alfred Vogel, Voit, Ludwig Meyer, Rheiner, Klinger, Friedreich, Biermer, Gerhardt, Beckmann u. A. — wie viele von ihnen sind schon in das Reich der Schatten abberufen!

Die Ueberlebenden aber wirken und schaffen in seinem Sinne fort, wie er ihnen mit seiner unerschöpflichen Arbeits- und Schaffenskraft voranleuchtet. Möge er uns noch lange Jahre erhalten bleiben! —

Ziemssen

München d. 21. Maerz 1891.

Beiträge zur topischen Diagnostik der Gehirnkrankheiten

(aus der I. medicinischen Klinik zu Berlin)

von

E. Leyden.



Die Förderung unserer Kenntnisse von den Lokalisations-Centren im Gehirn ist für Physiologie wie Pathologie von gleich fundamentaler Bedeutung. Zu ihrem weiteren Ausbau tragen in gleichem Masse das Experiment wie die klinische Beobachtung bei. Gerade auf diesem Felde kommt der Casuistik des Krankenbettes ein besonderer Werth zu, da jeder Fall einem Experiment am Menschen selbst gleichkommt, und analoge Resultate sonst auf keinem anderen Wege zu gewinnen sind. Ich darf daher hoffen, mit den nachstehenden vier Fällen einen nicht unwillkommenen Beitrag zu der grossen Frage zu geben, zumal es gerade Fälle sind, welche das Verhalten des Sehens und der Sehcentren betreffen. Auch in diagnostischer Beziehung sind die Fälle insofern nicht unwichtig, als sie zu erläutern im Stande sind, mit welcher Vorsicht und Umsicht die anatomische und lokale Diagnose alsdann gestellt werden muss, wenn sie zur Grundlage chirurgisch-therapeutischer Eingriffe dienen soll.

Die nachfolgenden Beobachtungen schliessen sich an frühere Mittheilungen von mir an: Casuistische Mittheilungen zur Lehre von der Lokalisation in der Grosshirnrinde. Charité-Annalen Bd. XIII 1888, welche vier Fälle umfassen, jedoch ohne Beziehung zur Sehfunction. Specieller schliesst sich derjenige Fall von centraler Hemianopsie (Tumor im rechten Occipitallappen) an, welchen ich im Verein für innere Medizin, Sitzung vom 17. October 1887, mitgetheilt und durch Zeichnungen des anatomischen Befundes erläutert habe.

Ich lasse nun die neuen Beobachtungen folgen.

I.

Ein Fall von hemianoptischer Pupillenstarre.

Der Fall, den ich zunächst mittheile, beansprucht ein hervorragendes Interesse dadurch, dass er die erste Beobachtung ist, welche für die Richtigkeit der von Wernicke aufgestellten hemiopischen Pupillenreaction den vollständigen, durch die Section bestätigten Beweis liefert.

Im Jahre 1883 (Fortschr. d. Medicin; Bd. I No. 2, 15. Januar) publicirte Wernicke eine bemerkenswerthe Originalmittheilung: Ueber hemiopische Pupillenreaction. Durch eine genaue Analyse der anatomischen Verhältnisse, erläutert von der beigefügten schematischen Zeichnung, deducirte C. Wernicke in überzeugender Weise, wie das Verhalten der Pupillen bei Gehirnaffectionen mit halbseitiger Blindheit (Hemianopsia homonyma) je nach dem verschiedenen Sitz des Krankheitsherdes ein verschiedenes sein müsse. Der Reflexbogen zwischen der Retina und dem Irisaste des Oculomotorius reicht nicht weiter hinauf als bis zu den Vierhügeln. Jeder Tractus opticus hängt einerseits mit einem reflexvermittelnden Centrum in den Vierhügeln zusammen, andererseits weiter centralwärts mit einer Leitungsbahn, welche zur Fortleitung der Lichtempfindung nach der Hirnrinde, dem Orte des Bewusstseins dient. Das Sehcentrum der Hirnrinde, also der Ort, wohin diese Leitungsbahn ausstrahlt, ist, wie bekannt, der Occipitallappen jeder Hemisphäre.

Aus dieser anatomischen Deduction ergiebt sich nun, dass das Verhalten der Pupille in Fällen von homonymer Hemianopsie ein verschiedenes sein müsste, je nachdem die Unterbrechung der Leitungsbahn für die Lichtempfindung vor den Vierhügeln oder hinter denselben (i. e. centralwärts) geschieht. Im letzten Falle ist der Reflexbogen von der Retina zum Irisaste ganz intact geblieben und die Pupillenreaction auf Lichtreiz ist die gewöhnliche. Wenn aber der Grund der Hemianopsia, i. e. die Unterbrechung der Lichtempfindung, vor den Vierhügeln resp. im Tractus opticus gelegen ist, so muss der Pupillenreflex für diejenigen Lichtstrahlen ausbleiben, welche die unempfindliche Retinahälfte treffen. Wernicke macht auf die nicht geringe Schwierigkeit aufmerksam, welche dem sicheren Nachweis dieses interessanten Phänomens entgegensteht. Die Prüfung muss in der Weise geschehen, dass man mittelst Spiegels reflectirtes Licht bald auf die linke, bald auf die rechte Hälfte der Retina fallen lässt und dabei die Pupillencentren beobachtet. Die Untersuchung muss sehr ruhig und sorgfältig geschehen, da es sonst leicht vorkommt, dass das in das Auge gefallene Licht nicht ausschliesslich die beabsichtigte Hälfte der Retina beleuchtet, son-

dern durch Diffusion und Reflex gleichzeitig auf die normal fungirende Netzhauthälfte fällt.

Die scharfsinnigen Deductionen Wernicke's konnten zunächst nur durch unvollkommene Beobachtungen controllirt werden. Hierzu dienten einige Beobachtungen von medialer Hemianopsie, deren Ursache vor dem Chiasma gelegen sein musste, und bei denen Abschwächung der Pupillenreaction constatirt war. In einem von Wernicke selbst beobachteten Falle mit erhaltener Pupillenreaction schien die lokale Diagnose deshalb fehlgegriffen zu haben, weil man die Prüfung der hemiopischen Pupillenreaction unterlassen hatte.

Im Ganzen fehlte es also den Deductionen Wernicke's an einer entscheidenden Beobachtung am Menschen. Einen wesentlichen Fortschritt gab Martius. Im XIII. Jahrgang der Charité-Annalen 1888 p. 261—272 „Ueber Hemianopsia mit hemiopischer Pupillenreaction" theilt Martius eine Beobachtung mit, welche ganz dem Typus der hemiopischen Pupillenreaction entspricht; das Phänomen wurde von mehreren zuverlässigen Beobachtern controllirt, nur fehlte diesem Fall, um einwurfsfrei zu sein, die Controlle der Autopsie. Der Kranke wurde — „zu seinem Glück" — wieder hergestellt.

Der Patient, ein 24jähriger Hausdiener, erkrankte am 9. März 1886 mit einem Anfall von Schwäche, Mattigkeit, Schwindel, ohne das Bewusstsein vollkommen zu verlieren. Die linke Körperhälfte war unvollständig gelähmt, die Sprache undeutlich. Parese der linksseitigen Extremitäten, gleichzeitig mit deutlichen Sensibilitätsstörungen. Patient klagt über Sehstörungen, die Prüfung ergiebt eine homonyme laterale Hemianopsie linkerseits (d. h. der rechten Retinahälfte). Dies führte zur Prüfung der Pupillenreaction durch den spitzen Lichtkegel eines Augenspiegels, welcher abwechselnd auf die rechte und auf die linke Hälfte der Retina geworfen wurde. Dabei stellte sich heraus, dass eine Verengerung der Pupille nur dann eintritt, wenn die Fovea centralis und die linke Netzhauthälfte beleuchtet ist. Wird die rechte Netzhauthälfte — sei es des linken oder des rechten Auges — durch Beleuchtung gereizt, so bleibt die Iris unbeweglich.[1])

Da sich der Zustand des Patienten unter Jodgebrauch erheblich besserte, so fehlte die Gelegenheit, die im Leben gestellte Diagnose und die auf die Pupillenreaction basirten Schlüsse durch die Autopsie zu controlliren. Der Fall Martius constatirte also zum ersten Male mit Sicherheit das Vorkommen der hemianoptischen

[1]) Da das Charactische des Phaenomens in dem halbseitigen Fehlen der Pupillenreaction liegt, so möchte ich den von mir gebrauchten Ausdruck der „hemianoptischen Pupillenstarre" dem von Wernicke gebrauchten der hemiopischen Pupillenreaction vorziehen.

Pupillenstarre, es fehlte jedoch die Controlle der Autopsie; wenn auch übrigens alle Symptome den Schluss rechtfertigen, dass es sich um einen Erkrankungsherd längs des äusseren unteren Theiles des Gehirnstiles gehandelt habe, entsprechend derjenigen Stelle, wo derselbe vom Tractus opticus umschlossen wird.

Ausser dieser Beobachtung von Martius sind noch die Mittheilungen von R. Remak, sowie die Arbeiten von Wilbrandt und Seguin zu erwähnen. Da die beiden letzteren jedoch schon dort ausführlich besprochen sind, so kann ich hier von einer nochmaligen Würdigung derselben Abstand nehmen. Remak's Fall (basale Hemianopsie; Neurolog. Centralblatt 1890 No. 5) betrifft eine Erkrankung des Tractus opticus, ohne dass die hemiopische Pupillenreaction nachgewiesen wurde. Dies konnte jedoch nach Remak darauf zurückgeführt werden, dass auf der betreffenden Retinahälfte noch Spuren von Lichtschein vorhanden zu sein schienen.

Die noch bestehende Lücke der bisherigen Beobachtungen ist der auf meiner Klinik beobachtete, nachstehend mitgetheilte Fall auszufüllen geeignet. Er giebt die Symptome während des Lebens ebenso präcise und übereinstimmend wie der Fall Martius, da es aber zur Autopsie gekommen ist, so wurde die Richtigkeit aller Schlussfolgerungen vollkommen bestätigt, indem sich ein ziemlich circumscripter Erweichungsherd vorfand, welcher im rechten Linsenkern gelegen, sich auf das Crus cerebri fortpflanzte und diejenige Stelle, wo der Tractus opticus den Hirnschenkel umfasst, in sein Bereich zog.

Krankengeschichte.

Frau Born, geb. Ludwig, 69 Jahr, Müllerswittwe, rp. 27. April 1891, † 11. Mai (Abthlg. des Prof. Renvers).

Diagnose: Hemiplegia sinistra. Hemianopsia homonyma sin. mit hemianoptischer Pupillenstarre.

Anamnese: Patientin, welche etwas benommen zu sein scheint und etwas schwer verständlich ist, giebt an, als Kind und junges Mädchen stets gesund gewesen zu sein. Mit 25 Jahren verheirathete sie sich, bekam nach 2jähriger Ehe ein Kind, einmal abortirte sie. Seit 19 Jahren befindet sie sich in der Menopause. Seit 9 Jahren leidet sie an Husten, verbunden mit Luftmangel und schleimigem Auswurf. Seit zwei Jahren ist das Sehen schlechter geworden.

Im Herbst vorigen Jahres (1890) hatte sie einen Schlaganfall. Nachdem sie noch die Nacht hindurch gut geschlafen hatte, erwachte sie gegen 3 Uhr früh plötzlich mit heftigem Frostgefühl, gleich darauf waren Arm und Bein der rechten Seite gelähmt, auch die

Sprache war schlecht. Indessen schon einige Tage später konnte sie die Glieder der afficirten Seite wieder bewegen, sie konnte gehen, sie konnte mit der rechten Hand essen, aber doch den Arm nicht zur Arbeit gebrauchen. Das Bewusstsein will Patientin bei jenem Anfall nicht verloren haben.

Vor zwei oder drei Wochen klagte Patientin eines Tages über Kreuzschmerzen, die bis dahin nicht bestanden hatten. An demselben Abend bemerkte die Pflegetochter, dass die Oberlippe der Patientin eingefallen war, und die Sprache schwerfällig, undeutlich wurde; Patientin musste sich anstrengen, nur ein Wort herauszubringen.

Am 23. d. Mts. war sie zu Fuss nur $^1/_4$ Stunde weit zu Bekannten gegangen, die 4 Treppen hoch wohnten. Sie kam dort sehr abgemattet an, indessen fiel der Umgebung doch Nichts auf. Am andern Morgen klagte sie, noch im Bett, über Unwohlsein und Kreuzschmerzen. Die Tochter ging nun $7^1/_2$ Uhr Morgens fort und als sie $7^1/_2$ Uhr Abends nach Hause kam, lag Patientin in der Küche auf dem Fussboden, nur mit dem Hemd bekleidet, und sagte, dass sie schon vom Morgen an dort liege. Ihre ganze linke Seite war gelähmt. Sie habe, sowie jetzt, den Kopf und die Augen nicht bewegen können, der Blick war verschleiert. Sie klagt über Schmerzen im ganzen Körper, besonders in den Füssen. Die Sprache war nicht so erschwert, wie bei dem ersten Schlaganfall. Nachdem sie zu Bett gebracht war, schlief sie $^1/_2$ Stunde, war dann aber die ganze Nacht wach und stöhnte. Am andern Morgen wurden ihr auf Anordnung eines Arztes Schröpfköpfe in den Nacken gesetzt. Im Laufe des Tages nahm sie sehr wenig Nahrung zu sich und schlief auch in der Nacht nur wenig. Am nächsten Tage bekam sie plötzlich einen Hustenanfall mit grosser Athemnoth; nach einer Stunde besserte sich der Zustand, und sie schlief ein Weilchen. Die Nacht hindurch war sie wiederum wach und wurde dann am folgenden Tag zur Charité gebracht.

Ihre Klagen beziehen sich auf die Lähmung der linken Seite und auf Luftmangel.

Status praesens. 27. April.

Patientin ist eine 69 jährige, ziemlich decrepide Frau von welker Haut, mässigem Fettpolster. Sensorium frei; passive Rückenlage. Kein Fieber. Puls 96. Radialarterien geschlängelt, rigide, von mässiger Spannung. Athmung 16, costo-abdominal, ziemlich angestrengt. Bei der Betrachtung der Patientin fällt eine Verziehung des Gesichtes nach rechts auf; der linke Mundwinkel hängt herab. Die linke Stirnhälfte kann nicht so prompt bewegt werden wie die rechte, deutliche Ptosis des linken oberen Augenlides. Die beiden Augen der Patientin sind unverwandt nach rechts gestellt, fast den rechten

Winkel der Lidspalte erreichend. Für gewöhnlich ist Patientin nicht im Stande, die Augen nach links zu drehen. Nur wenn sie einen Gegenstand fixirt, vermag sie, demselben nach links zu folgen, so dass die Augenlider nahezu in den linken Augenwinkel gelangen. Bei dieser Bewegung zeigt sich sowohl der Abducens der linken, wie der M. internus der rechten Seite ganz von Lähmung frei. — Bei der Prüfung der Sehkraft, welche übrigens durch beiderseitige Linsentrübung etwas beeinträchtigt ist, lässt sich eine deutliche homonyme Hemianopsie constatiren. Die Prüfung der hemianoptischen Pupillenreaction nach Wernicke giebt ein sehr prägnantes positives Resultat, so fern die Contraction der Pupille ausbleibt, wenn man mittelst einer Sammellinse vorsichtig die rechte Retinahälfte beleuchtet, dagegen bei Beleuchtung der linken, normal fungirenden Retinahälften tritt deutliche Pupillenreaction ein.

Gehör- Geruch- und Geschmackssinn lassen keine Störungen erkennen. — Der linke Arm ist gelähmt, desgleichen die linke Unterextremität, welche überdies viele kleine Hauthämorrhagien erkennen lässt.

Sensibilitätsstörungen lassen sich im Bereich der linksseitigen Extremitäten nicht nachweisen; Haut und Sehnenreflexe sind erhalten. Rechterseits keine Lähmung, — wohl aber eine motorische Schwäche, Patientin giebt gleichzeitig ein Gefühl von Kriebeln und Stumpfheit des Tastgefühls an. — An den Lungen nichts wesentlich Abnormes. — Herzstoss im 5. Jck. fühlbar, Spitzenstoss etwas verstärkt. Herztöne rein und laut. Urin dunkelgelb, spez. Gew. 1005, frei von Albumin und Zucker.

1. Mai. Temp. 36,1. Puls 92. Resp. 24.

Patientin ist heute stärker benommen, die linksseitige Gesichtslähmung sehr deutlich, die Deviation der Augen nach rechts weniger ausgeprägt. Der übrige Zustand ist im Allgemeinen unverändert. Die hemianoptische Pupillenstarre dauert an und wird von mehreren Beobachtern constatirt.

4. Mai. Temp. 37,5. Puls 96. Resp. 24. Urin 200/1017.

Sensorium frei. Die Lähmung der linken Seite besteht fort; Parese des linken Musc. facialis, Ptosis des linken oberen Augenlides. — Die conjugirte Augenstellung nach rechts ist nicht mehr vorhanden. Im Schlafe sind die Augenachsen nach vorn gerichtet. Die Pupillen von mittlerer Weite. Die homonyme Hemianopsia sinistr. deutlich nachweisbar. Die noch bis zum gestrigen Tage (3. Mai) deutlich vorhandene hemianoptische Pupillenreaction ist bei der heute vorhandenen Enge der Pupillen nicht mehr deutlich nachzuweisen.

— Ernährung schwierig. Nahrungsaufnahme gering. Verfall der Kräfte.

8. Mai. Heute Morgen ist die halbseitige Pupillenreaction wieder deutlich. — Temp. 39,6. Puls 120. Häufiger schwerer Husten. In den hinteren Partieen der linken Lunge ist hypostatische Pneumonie nachweisbar.

In der Nacht vom 11. zum 12. Mai Exitus letalis.

Die von Herrn Dr. Israel am 13. Mai ausgeführte Obduction ergab bezüglich des Gehirns folgenden Befund:

Schädel von mittlerer Stärke mit wenig Diploe, Dura sehr fest haftend, Arachnoides stark oedematös.

Im rechten Linsenkern findet sich ein spindelförmiger Erweichungsherd, welcher sich bis in den Hirnschenkel hineinerstreckt und den Tractus opticus zum Theil mit ergriffen hat. (Encephalo-malacia nuclei lentiformis et tractus optici dextri. Endarteriitis chronica deformans cerebralis. Pneumonia hypostatica sinistra. Marasmus senilis.)

Eine Epicrise dieses Falles ist kaum mehr erforderlich. Nachdem das Phänomen der hemianoptischen Pupillenstarre im Leben während mehrerer Tage durch vielfache Proben constatirt worden ist, ergiebt die Autopsie einen Erweichungsherd, zwar noch an der klassischen Stelle im Linsenkern, allein übergehend auf das Crus cerebri und den Tractus opticus da, wo er den Hirnschenkel umschliesst, in seinen Bereich ziehend: es ist also evident diejenige Stelle getroffen, welche nach der schematischen Zeichnung Wernicke's den Reflexbogen zum Irisaste des Oculomotorius unterbricht und das besprochene interessante Phänomen hervorruft.

Da eine analoge Beobachtung in solcher Vollständigkeit noch nicht vorliegt, so darf der Fall eine besondere Beachtung beanspruchen.

Die Präcision, mit welcher in dem obigen Falle die Betheiligung des Tractus opticus diagnosticirt werden konnte, ist gewiss ebenso bemerkenswerth wie entscheidend für die scharfsinnige Analyse Wernicke's. Trotzdem kann man kaum voraussetzen, dass das Phänomen für die topische Diagnose von Herderkrankungen des Gehirns häufig von entscheidendem Werthe sein wird. Hierfür spricht schon der Umstand, dass bisher die Zahl der Beobachtungen, in welchen die hemianoptische Pupillenstarre constatirt wurde, so ausserordentlich gering geblieben ist. Die Betrachtung der anatomischen Verhältnisse ergiebt, dass der Tractus opticus nur ganz ausnahmsweise vom Erkrankungsherde betroffen wird und dass an der gewöhnlichen

klassischen Stelle im Corpus striatum und Linsenkern, der Tractus opticus in der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle frei bleibt. Es wäre gewiss für die topische Diagnose von grosser Bedeutung, wenn durch das Verhalten der Pupille im einzelnen Falle entschieden werden könnte, ob der Sitz der die Hemianopsie bedingenden Erkrankung im Hinterlappen selbst zu suchen sei oder vor demselben. Allein ein solcher Schluss wird auch beim Fehlen der Pupillenstarre nicht erlaubt sein, nur soviel ist zu schliessen, dass die Unterbrechung der Sehleitung hinter den centralwärts von dem im Tractus opticus gelegenen Reflexbogen gelegen ist. Diese Bahn ist aber noch ziemlich lang, eine kleine Differenz in der Lagerung des Herdes, beide Mal im Linsenkern gelegen, ist bereits geeignet, das eine Mal die hemianoptische Pupillenstarre zu erzeugen, während sie im anderen Falle ausbleibt.

Dies Verhältniss zu erläutern, dient die nachstehende Beobachtung, welche mit der ersteren in allen Symptomen eine grosse Uebereinstimmung zeigt, nur fehlt die Wernicke'sche Pupillenreaction. Wir nahmen an, dass der Herd auch im Linsenkern, der inneren Kapsel und dem Thalamus gelegen war, d. h. einer ganz entsprechenden Region, wie Fall I, nur blieb er etwas mehr nach aussen, nach der Peripherie zu, so dass Tractus opticus und Hirnschenkel nicht berührt wurden.

II.

Hemiplegia sinistra, im Wochenbett entstanden (Embolie), choreatische Bewegungen der nicht ganz gelähmten Extremitäten. Homonyme Hemianopsia sinistra bei völlig erhaltener Pupillenreaction. (Abtheilung des Herrn Stabsarzt Goldscheider.) — Keine Autopsie.

Frau N., Schlosserfrau, von ihrem Manne zur Zeit getrennt lebend, hat in ihrer Kindheit Masern, Scharlach, Diphtheritis überstanden; in ihrem fünfzehnten Jahre lag sie an einem Gelenk-Rheumatismus sechs Wochen lang krank. Seit dieser Zeit leidet sie an Herzklopfen, welches jedoch nicht besonders stark war, auch nicht während der Schwangerschaften. Nachdem sie drei Mal (im 7., 3., 5. Monat) abortirt hatte, kam sie am 25. Januar 1891 mit einem gesunden, ausgetragenen Kinde nieder. Die Entbindung fand in der hiesigen geburtshülflichen Klinik der Universität statt; das Wochenbett verlief normal. Als sie am 7. Februar spät Abends aus dem Bett aufstand, um ein Bedürfniss zu befriedigen, brach sie, ohne das Bewusstsein zu verlieren, neben ihrer Lagerstätte zusammen, unfähig, mit den Beinen aufzutreten und den linken Arm zu be-

wegen. Sie war im Stande, die Wärterin zu rufen. Am 9. Februar ging sie in folgendem Zustande der I. med. Klinik zu:

Stat. praes.: Die Kranke ist eine kleine, schwächliche, nur mässig genährte, blasse, 22jährige Frau. Ihr Gesichtsausdruck ist matt. Oedeme nicht vorhanden. Puls 90, Radialis wenig gefüllt, von mässiger Spannung, tardus. Athmung 30, oberflächlich. Urin 800, dunkelgelb, 1030 spec. Gewicht, mit geringem Eiweissgehalt. Stuhl seit zwei Tagen angehalten.

Die Untersuchung des Herzens ergiebt das Bestehen einer Mitral-Stenose. An den Lungen zeigt sich nichts Besonderes. Die Leberdämpfung hält die normalen Grenzen ein. Uterus gut zurückgebildet.

Motilität: Bewegung der Augen nach allen Richtungen hin frei. Kein Doppelsehen. Im Gebiet des oberen Facialis keine Störung. Der Mund ist ein wenig nach rechts verzogen. Beim Mundspitzen etc. tritt keine sonderliche Störung hervor, wohl aber wird beim Lachen der Mund noch mehr nach rechts gezogen. Die Zunge wird gerade und nicht zitternd vorgestreckt. Die Kopfbewegungen sind nach allen Richtungen frei. Der linke Arm liegt für gewöhnlich schlaff an der Seite des Körpers. Bei der Aufforderung, denselben zu erheben, wird er langsam und in schwankenden choreatischen Bewegungen erhoben. Nach einem vorgehaltenen Gegenstand vermag die Patientin mit dem linken Arm zu greifen; jedoch fährt sie an demselben zunächst einige Male mit uncoordinirten Seitenbewegungen vorbei. Das linke Bein wird langsam und nur zu geringer Höhe erhoben, die Bewegungen desselben geschehen durchweg nur mit sehr geringer Kraft, sind jedoch nicht incoordinirt. Die rechtsseitigen Gliedmassen werden frei und mit nahezu normaler Kraft bewegt.

Sensibilität: Das Gefühl für Berührung ist in der linken Gesichtshälfte herabgesetzt, derart, dass erst Druckreize von mässiger Stärke überhaupt percipirt werden. Am Rumpf linkerseits bis zur Mittellinie, am linken Arm und Bein besteht gleichfalls Herabsetzung des Druckgefühls und zwar in etwas stärkerem Grade als im Gesicht. Das Schmerzgefühl für Nadelstiche ist ebenfalls an der linken Körperhälfte vermindert.

Passive Bewegungen werden am linken Arm überhaupt als solche nicht empfunden, selbst wenn sie sehr ausgiebig sind; ebenso hat die Kranke bei geschlossenen Augen über die Lage des linken Armes und der linken Hand absolut keine Vorstellung. Am linken Bein werden ausgiebigere passive Bewegungen noch zutreffend gefühlt; auch ist die Kranke über die Lage desselben bis zu einem gewissen Grade orientirt.

Der Temperatursinn ist an der gesammten linken Körperhälfte sowohl für Kälte- wie für Wärmereize in hohem Grade herabgesetzt und zwar an den Extremitäten mehr als im Gesicht.

Gesichtssinn: Wird das rechte Auge verdeckt und mit dem dem linken Auge fixirt, so werden Gegenstände, welche sich nach links von der Sehachse des linken Auges befinden, nicht wahrgenommen. Sobald jedoch die Sehachse erreicht und nach rechts überschritten wird, tritt die Wahrnehmung ein. Genau dasselbe findet am rechten Auge satt. Es besteht sonach eine Hemianopsia homonyma absoluta sinistra.

Das Hörvermögen ist rechterseits normal; links erheblich herabgesetzt; jedoch ist die Knochenleitung erhalten. Die nähere Untersuchung ergiebt, dass links eine alte, schon seit der Kindheit bestehende Otitis media mit Perforation des Trommelfells vorhanden ist. Geruch und Geschmack beiderseits erhalten.

Reflexe. Die Hautreflexe sind linkerseits anscheinend etwas abgeschwächt; die Sehnenreflexe an den Beinen beiderseits von gewöhnlicher Stärke, an den Armen überhaupt sehr undeutlich zu erzeugen. Der Pupillarreflex ist auf beiden Augen, sowohl durch Beleuchtung von links wie von rechts her lebhaft zu erzielen. — Der Urin wird zuweilen ins Bett gelassen, ohne dass die Kranke Urindrang empfand. Stuhl ist angehalten und wird durch Klystiere erzielt.

Die Sprache der Patientin ist nicht gestört. Vorgehaltene Gegenstände vermag sie richtig zu bezeichnen. Vorgesprochene Zahlenreihen kann sie alsbald leidlich richtig wiederholen, vergisst sie aber nach kurzer Zeit, Rechen-Operationen einfacher Art führt sie zutreffend aus. Jedoch scheinen die Erinnerungseindrücke für die letzten Ereignisse bei ihr etwas getrübt zu sein, und ist sie offenbar über die Gegenwart nicht ganz orientirt; sie weiss weder den Wochentag noch den Monat zu nennen, die Behauptung des Untersuchenden, es sei Juni, giebt sie ohne weiteres zu; später erklärt sie, es sei Herbst. Sie meint, dass Mittag vorbei sei (es ist Vormittags $10\frac{1}{2}$ Uhr); dass sie sechs Tage auf der Abtheilung sei (in Wirklichkeit vier Tage). Augenhintergrund normal.

Subjective Sphäre: Von dem Gesichtsfeld-Defect hat die Patientin keine Empfindung. Die linke Körperhälfte fühlt sie meist wie eingeschlafen, zuweilen wie kalt, zuweilen wie warm. Keine Schmerzen; kein Schwindelgefühl. —

In der nächsten Zeit änderte sich ihr Zustand nur insofern etwas, als im linken Bein Erhöhung der Sehnenphänomene und Fussklonus auftrat, und als ihre Desorientirung allmählich abnahm. Weiterhin nahm die motorische Kraft und Bewegungsfähigkeit des linken

Beines zu; gleichzeitig trat nunmehr auch in diesem mit Deutlichkeit ein Schwanken und eine Unsicherheit in der Bewegung hervor.

Bei einem am 3. März aufgenommenen Status zeigte sich Folgendes:

Rechterseits besteht die Hemianopsie wie früher; jedoch reicht unten innen der Defect nicht mehr ganz bis an die Mittellinie heran. Linkerseits wird in der Mittellinie Verschwinden des Objectes angegeben; allein die nähere Untersuchung ergiebt, dass der linksseitige Defect von der Peripherie her sich verringert hat.

Die Lagewahrnehmung ist am linken Arm noch in demselben Grade, wie früher, herabgesetzt; Druck- und Schmerzgefühl in Arm und Bein nicht mehr ganz so wie früher beeinträchtigt. Bewegungsstörungen wie früher. Sehnenreflexe im linken Arm verstärkt, geringe Rigidität; in stärkerem Grade ist beides am linken Bein ausgeprägt. Die grobe Kraft ist im linken Arm nur mässig, im Bein etwas mehr herabgesetzt. Eine gewisse Gedächtnissschwäche besteht immer noch.

Von dem weiteren Verlauf ist nur zu berichten, dass sich alle Erscheinungen allmählich sehr erheblich, wenn auch bis jetzt nicht vollkommen, zurückbildeten. Der Gesichtsfeld-Defect war schon Ende Mai nicht mehr nachweisbar. Mässige Ataxie des linken Arms besteht noch, mit leichter Abstumpfung des Druckgefühls und stärkerer Herabsetzung der Bewegungs-Empfindung, während die Lage-Wahrnehmung vollkommen wiederhergestellt ist. Am Bein nur geringe Schwäche, keine Rigidität mehr. Auch hier noch geringe Abstumpfung des Druckgefühls. Im Gesicht keine Sensibilitäts- und Bewegungsstörung mehr nachweisbar.

III.

Frau Schmidt, Kellnersfrau, 42 Jahre, rcp. am 1. Juni 1891 † am 6. Juni c. a. (Abthlg. des Stabsarztes Goldscheider). Hemiplegia sinistr. Conjugirte Abweichung der Augen. Homonyme Hemianopsia sin. mit wohlerhaltener Pupillenreaction. Neuritis optica. Jackson'sche Epilepsie. Exitus lethalis. Ausgedehnte Venenthrombose auf der Oberfläche der rechten Grosshirnhemisphäre. Oedem des Gehirns.

Patientin, deren Vater am Nervenfieber, deren Mutter an einer ihr unbekannten Krankheit gestorben ist, hat von Kinderkrankheiten nur die Masern gehabt und will sich im Uebrigen stets der besten Gesundheit erfreut haben. Ihre erste Periode erfolgte im 17. Lebensjahre, sie war stets regelmässig menstruirt, verheirathete sich im 30. Lebensjahre mit ihrem jetzigen Mann, Kinder gingen aus dieser Ehe nicht hervor.

Den Beginn ihrer jetzigen Erkrankung glaubt Patientin bereits in die ersten Tage des Monat März zurückverlegen zu müssen. Von dieser Zeit (zur Zeit ihrer Periode) verspürte sie einen rechtsseitigen Kopfschmerz, welcher während der ganzen Dauer der Periode anhielt. Dieselbe Erscheinung wiederholte sich im April und Mai zur Zeit der Periode. In der Nacht vom 28. zum 29. Mai trat plötzlich ein heftiger Schmerz in der rechten vorderen Hirnseite ein, nachdem schon einige Tage vorher ein milderer Schmerz an derselben Stelle bestanden hatte. Am Morgen des 29. Mai hatte Patientin bei andauerndem Kopfschmerz die Empfindung, als schliefen ihr die Gliedmassen, zuerst die unteren, dann die oberen ein. Dieser Zustand änderte sich an dem folgenden Tage nicht, und so liess sich Patientin, da es ihr an häuslicher Pflege mangelte, am 1. Juni in die Charité aufnehmen.

Status praesens vom 2. Juni.

Patientin ist eine ziemlich kräftig gebaute, gut genährte Frau, welche die passive Rückenlage einnimmt. Farbe des Gesichts und der sichtbaren Schleimhäute ist leicht cyanotisch. Der Gesichtsausdruck ist apathisch. Die Haut des Körpers zeigt weder Oedem noch Exanthem. Temp. 37,4. Puls 100, regelmässig. Die Artt temporales ebenso wie die Artt. radiales stark geschlängelt, mässig voll und von mittlerer Spannung. Resp. zum Theil oberflächlich, vorherrschend abdominal. Der Urin ist ins Bett gelassen. Die Augen sind halb geschlossen, beide nach rechts gewandt (deviation conjugée). Der Mund halb geöffnet. Am Halse fällt eine mässige Struma auf. Der linke Arm liegt schlaff über dem Körper, das linke Bein ist gestreckt und nach innen rotirt. Patientin klagt über Schmerzen in der rechten Seite des Kopfes, speciell in der rechten Schläfe.

Von Seiten des Digestionsapparates ist nichts Besonderes zu bemerken. Die Bauchdecken sind weich, Leber nicht vergrössert. — Thorax gut gewölbt. Percussionsschall und Athmungsgeräusch überall normal. Auch am Herzen ergiebt Palpation, Percussion sowie Auscultation normale Verhältnisse.

Der mit dem Katheter entleerte Urin ist gelb, klar, sauer, spec. Gew. 1015, enthält weder Eiweiss noch Zucker. Bei der Untersuchung der Genitalorgane ergiebt sich, dass zur Zeit noch eine leichte Blutung besteht. Patientin befindet sich am Ende der Periode. Im Uebrigen sind alle Verhältnisse normale.

Das Sensorium der Kranken ist etwas benommen. Sie glaubt, dass wir uns im April befinden, dass heute Sonntag ist (es ist Donnerstag). Die rechte Nasenlabialfalte erscheint namentlich bei

mimischer Bewegung vorstehend, der rechte Mundwinkel hängt ein wenig herab. Beim Lachen, Mundspitzen wird diese Störung noch deutlicher. Im Gebiete des oberen Facialis keine Störung. Die Zunge wird gerade, aber mühsam und unvollkommen herausgestreckt, zittert und kann nur wenig nach links und rechts bewegt werden. Der Unterkiefer wird mit normaler Kraft an den Oberkiefer vorgesteckt. Beide Augäpfel sind nach rechts gerichtet und können nach links hin nur bis zur Mittellinie bewegt werden. Einzeln geprüft wird das linke Auge auch nur bis zur Mittellinie, das rechte mit grosser Anstrengung und unter nystagmusartigen Zuckungen etwas über die Mittellinie hinaus, jedoch nicht bis zur Endstellung bewegt. Die Pupillen sind mittelweit, zuweilen erschien die linke etwas weiter als die rechte. Der Kopf liegt meistens etwas nach rechts gewendet. Seitwärtsdrehung desselben kann nur in geringem Umfange ausgeführt werden. Bei passiven Bewegungen des Kopfes zeigt sich eine Rigidität der Hals- und Nackenmusculatur.

Beide Thoraxhälften bewegen sich beim Athmen und Husten gleichmässig. Die rechtsseitigen Extremitäten können nach allen Richtungen frei bewegt werden. Die linksseitigen dagegen befinden sich im Zustand schlaffer Lähmung. Die Sensibilität ist auf der linken Körperhälfte abgeschwächt. Nadelstiche werden überall schmerzhaft empfunden, jedoch in geringerem Grade als rechterseits. Sehr leichte Druckreize werden links nicht oder doch unsicher gefühlt. Eingehendere Prüfungen der Sensibilität sind bei dem etwas benommenen Zustande der Patientin nicht möglich. Mit voller Sicherheit ist jedoch eine Störung im Gebiete des Gesichtssinnes zu constatiren: ein weisses Quadrat oder die Flamme einer Kerze werden nicht wahrgenommen, wenn das Object sich links von der Blicklinie befindet. Der auf beiden Augen entsprechend vorhandene Gesichtsfelddefect schneidet scharf die verticalen Meridiane ab. In dem erhaltenen rechtsseitigen Sehfelde wird mit anscheinend normaler Sehschärfe gesehen. (Einige Male wurde Doppelsehen angegeben, jedoch konnte dies nicht mit voller Bestimmtheit constatirt werden.)

Die Pupillenreaction ist lebhaft, beiderseits gleich und auch von links her, d. h. von dem hemianoptischen Felde, ebenso deutlich wie an der anderen Hälfte der Retina. Diese Prüfung geschah genau so, wie in dem zuerst mitgetheilten Fall mit dem Reflector des Augenspiegels und ergab keine hemianoptische Pupillenreaction im Sinne Wernicke's. — Das Hörvermögen ist wegen der sich schnell verändernden Aufmerksamkeit der Patientin schwer zu prüfen und lässt keine deutlichen Störungen erkennen.

Die Hautreflexe sind auf der linken Körperhälfte deutlich ab-

geschwächt. Die Patellarreflexe rechts wie links in mässiger Stärke erhalten. — Die Sprache ist langsam und etwas undeutlich. Vorgehaltene Gegenstände werden erkannt und richtig bezeichnet; die an die Patientin gestellten Fragen werden richtig aufgefasst, Aufträge (z. B. nach der Nase zu fassen u. dergl.) werden richtig ausgeführt.

Die Percussion des Schädels wird rechterseits schmerzhaft empfunden.

Beiderseits besteht deutliche Stauungspapille.

Kritische Bemerkungen. Wir halten hier einen Moment an, um zu betrachten, wie sich der Krankheitsfall in diesem Moment für die klinische Diagnose präsentirte. Die Schwierigkeiten einer solchen mussten alsbald klar werden bei der unvollkommenen, wenig charakteristischen Anamnese und bei der Mannigfaltigkeit der Symptome, welche viel in sich Widersprechendes enthielten. Die Schwierigkeiten wurden richtig gewürdigt, die Diagnose mit grossem Vorbehalt gestellt, und doch waren wir von dem Resultat der Autopsie einigermassen überrascht.

Für die Diagnose kamen folgende Punkte in Betracht:

1. Alter und Constitution der Patientin liessen an eine Hirnhämorrhagie nicht denken, eher war Lues in Betracht zu ziehen, obgleich positive Angaben und Zeichen nicht vorlagen. Gegen Embolie vom Herzen aus sprach das Fehlen eines Vitium cordis. Manche Symptome liessen an einen Tumor denken, in der Peripherie des Gehirns, in erster Linie die Stauungspapille, sodann der Kopfschmerz rechterseits, die latente Entwickelung, die Starre der Halsmuskeln, so auch die später aufgetretenen Krampfanfälle.

Die Diagnose eines Hirntumors schien am wahrscheinlichsten; die Neuritis optica fiel für diese Diagnose sehr in die Wagschale, desgleichen der Kopfschmerz, die Krämpfe, welche für einen peripherischen Sitz der Erkrankung sprachen. Man konnte sogar an zwei Herde denken, da die am rechten Auge beobachteten Phänomene auf eine specielle Betheiligung des N. abducens zu deuten schienen. Indessen reichten sie allein nicht für eine solche Diagnose aus, auch verwischten sie sich in den folgenden Tagen.

2. Die Localisation betreffend, so war so viel klar und unbestreitbar, dass der Krankheitsprocess die rechte Hirnsphäre betroffen, auch dass er nach der Peripherie zu gelegen sein musste. Die entschiedene Empfindlichkeit der rechten Schädelseite, die Kopfschmerzen und die nachfolgenden Krämpfe (corticale Epilepsie) liessen einen solchen Schluss mit grosser Sicherheit zu.

Nun aber weiter. Jetzt musste das Verhalten des Sehvermögens in Betracht kommen. Die unzweifelhaft erkannte homonyme Hemia-

nopsia der rechten Netzhauthälfte liess auf eine Erkrankung schliessen, welche in der Verbreitung des linken Sehsphäre gelegen war. Die hemianoptische Pupillenstarre fehlte. Wir waren also geneigt, die Localität des Processes in der Ausstrahlung der Opticusfasern jenseits der Iris-Reflexbahn im Hinterlappen zu suchen. Hiermit stand freilich die ausgesprochene Schmerzhaftigkeit des Schädels in der Schläfengegend im Widerspruch und so glaubte ich, auf einen in der Mitte gelegenen Punkt, etwa im Schläfenlappen schliessen zu dürfen, im Anschluss an die durch Beobachtung festgestellte Erfahrung, dass die Symptome, welche vom Hirntumor herrühren, sich nicht selten auf Hirnpartien erstrecken, welche von dem Tumor noch ziemlich entfernt liegen; centrale Hemianopsie wird auch beobachtet, wenn der Tumor nicht im Occipitallappen selbst, sondern nach vorn von demselben, z. B. auch im Schläfenlappen gelegen ist.

Diese diagnostischen Schlussfolgerungen schienen durch den weiteren Verlauf bestätigt zu werden.

Schon am Tage der Aufnahme wurde ein kurzer Krampfanfall beobachtet. In der Folge wiederholten sich die Krampfanfälle sehr häufig, nahmen an Intensität und Ausbreitung zu. Sie verliefen folgendermassen:

Zuerst gerieth der linke Arm in klonische Beugekrämpfe, ebenso Hand und Finger; während hier die Zuckungen stärker wurden, tritt nunmehr auch eine tonische Spannung in den vom linken unteren Facialis versorgten Muskeln ein, welche mit leichten tonischen Zuckungen in demselben Gebiet abwechselt. Letztere betreffen besonders den M. orbicularis oris. Auch die Zunge scheint sich, wie aus eigenthümlichen schnalzenden Lauten hervorgeht, an diesen Zuckungen zu betheiligen. Sodann gerieth auch der ganze Kopf in zuckende Bewegungen, welche ihn nach links drehen und zugleich seitwärts neigen. Auf der Höhe des Anfalles, welcher ohne erhebliche Bewusstseinstörung verläuft, werden beide Augen stark nach links gewendet, wobei sich die Pupillen ad maximum erweitern. Zugleich fliesst Speichel aus dem Munde, und thränen zuweilen die Augen. Die Pulsfrequenz steigt während des Anfalls auf 120 und mehr. Die Athembewegungen werden durch Zuckungen der Brust- und Bauchmusculatur unterbrochen. Bei Anfällen von besonderer Stärke zeigt schliesslich auch das linke Bein clonische Bewegungen. Die Dauer des Anfalls beträgt wenige Secunden bis zu 3 Minuten. Im Anfalle fehlt beiderseitig die Pupillenreaction, um sofort nach Beendigung desselben wieder einzutreten.

Den 3. Juni. Es erfolgen in der Stunde etwa 3—4 der be-

schriebenen Anfälle. Bei einem derselben, welcher sich auch im Uebrigen durch Stärke und längere Dauer auszeichnet, gingen die Zuckungen auf den rechten Arm und die rechte Gesichtshälfte über. Sonst keine Veränderung des Zustandes.

Den 4. Juni. In der Nacht vom 3. zum 4. Juni sollen nach Angabe der Wärterin über 30 Anfälle stattgefunden haben. Die Symptome sind heute nicht verändert. Der allgemeine Zustand ist verschlechtert, die Kräfte, sowie die Spannung des Pulses haben abgenommen. Temp. 37,9, Puls 130—140, Resp. 42. Starke Schweisssecretion, Sensorium stärker benommen. Andeutung von Trachealrasseln. Sensorium noch stärker benommen. Die Patientin liegt apathisch, wie im tiefen Schlaf, und reagirt auf Anrufen fast garnicht mehr, jedoch schluckt sie noch die ihr eingeflösste Nahrung. Auf Hautreize, besonders der linken Körperseite, erfolgt eine sehr geringe Reaction. Urin und Stuhl werden ins Bett gelassen. Der Kopf ist nun nach links gewendet, der Mund stärker nach rechts verzogen. Auch die Augen sind meist nach links gewendet, zuweilen geht der Blick gerade nach vorn. Die Krampfanfälle treten ungemein häufig auf, einzelne derselben betreffen jetzt vorwiegend die rechte Körperhälfte. Am Nachmittage stieg die Temperatur ohne Frost auf 39,3. Puls 160, Abends 9 Uhr Temp. 40,1⁰.

Am 5. Juni Morgens 2½ Uhr Exitus lethalis. —

Die Section wurde von Herrn Dr. Oestreich gemacht.

Sehr fettreiche, kleine, weibliche Leiche. Schädeldach ziemlich dick und schwer, besonders im Gebiet des Stirnbeins. Auf der linken Seite ist entsprechend der Sutura coronaria eine beträchtliche Verdünnung (Atrophie der innern Schicht), eingetreten. Der Sinus lorgitudinalis ist fast vom hinteren Ende an bis zur Gegend der Stirnnaht vollkommen thrombirt und zwar sind die Gerinsel in hinteren Theilen mehr weisslich, in vorderen mehr dunkelroth und frisch. Die Gefässe der Arachnoides sind stark gefüllt, besonders die Venen, letztere, namentlich rechts, gleichzeitig thrombirt. Diese Venenthrombose ist besonders stark ausgesprochen im Gebiet der Centralwindungen rechterseits. — Die Gefässe der Basis sind ziemlich stark gefüllt, die beiden Seitenventikel erweitert, enthalten Flüssigkeit, auch der rechte Ventrikel ist erweitert. Das Gehirn selbst ist sehr blutreich und ödematös.

Auch der Sinus rectus ist thrombirt, ebenso die Sinus transversi. — Die aufgesägten Felsenbeine lassen nichts Krankhaftes erkennen. Die Venen am Halse sind frei. Zu bemerken ist hierzu, dass die Venen der Arachnoides nicht direkt in den Sinus longitudinalis gehen, sondern zum grössten Theile an der Dura Mater verlaufen. —

Lungen sehr blutreich, in verschiedenen Ästen der Art. pulmonal. finden sich trockne Pfröpfe. — Herz klein, fettreich. Nieren gut, desgl. Darm, Magen und Uterus.

Epicrise: Das Resultat der Autopsie war überraschend. Da die Ursache der Sinusthrombose nicht einmal in der Leiche gefunden werden konnte, so war eine Diagnose derselben [illegible] ausgeschlossen, auch nachträglich ist kaum ein im Leben [illegible] Symptom zu entdecken, welches auf die Sinusthrombose hinwies.

Sehen wir hiervon ab, so besteht doch [illegible] eine Übereinstimmung unserer diagnostischen Schlüsse mit dem Sectionsbefunde, als wir auf einen pathologischen Process an der Oberfläche des rechten Hinterlappens schliessen durften. Erklären lässt sich die Mehrzahl der beobachteten Symptome ungezwungen, [illegible] wenn wir das Oedem der entsprechenden Hirnhälfte in Betracht ziehen.

Hieraus ergiebt sich leicht a) das Verständniss der linksseitigen Hemiplegie und ebenso

b) das Auftreten der Rindenepilepsie. Das Verhalten der epileptischen Zuckungen (bei erhaltenem Bewusstsein), das Fortschreiten derselben vom Arm auf den Hals, das Gesicht, die Augen, dann die andere Seite ist so charakteristisch, dass es weiterer Analyse nicht bedarf.

c) Ferner ist leicht begreiflich die Hemianopsia homonyma bei noch völlig erhaltener Pupillenreaction.

d) Bemerkenswerth ist das Auftreten einer conjugirten, [illegible] Deviation beider Bulbi, welche nach rechts gerichtet, im Augenwinkel fast ganz festgehalten und von der Patientin willkürlich kaum bis zur Mittellinie gebracht werden konnten. Später im epileptischen Anfall wurden die Bulbi ganz nach links gezogen. Diese Augenstellung entspricht ganz der als Deviation conjuguée bekannten, wie wir sie bei frischen Hämorrhagien und ähnlichen Herderkrankungen des Gehirns so häufig sehen und welche nach der Seite des Krankheitsherdes gerichtet sind.

Hier war ein centraler Herd für solche Deviation nicht nachweisbar, das Phänomen musste also von der Hirnrinde hergeleitet werden. Es ist mir nicht bekannt, ob analoge Beobachtungen am Menschen schon vorliegen. Experimentell ist aber bereits nachgewiesen, dass die Augendeviation in der That von Reizung der Hirnrinde aus erzielt werden kann. In seinen im Jahre [illegible] bei Hirschwald erschienenen Gesammelten Mittheilungen über die Functionen der Grosshirnrinde hat H. Munk, in der [illegible] Mittheilung p. [illegible] [illegible]

von dem Engländer Schaefer[2]) citirt, welche diesen Zusammenhang erwiesen. Beim Affen fand Schäfer, dass durch Reizung mit Inductionsströmen von der ganzen Rinde des Hinterlappens aus associirte Augenbewegungen ausgelöst werden. Die Augen gehen immer nach der dem gereizten Lappen entgegengesetzten Seite u. s. f. H. Munk bestätigt (ebendaselbst p. 300), dass auch beim Hunde Reizung mit Inductionsströmen von der Sehsphäre aus associirte Augenbewegungen nach der der Reizung entgegengesetzten Seite herbeiführte. Obgleich in unserem Krankheitsfalle die Deviation der Augen nach der Seite der erkrankten Hemisphäre stattfand, wird man doch in den Experimenten eine Bestätigung der Auffassung finden dürfen, dass in unserm Falle die Augenstellung von der Rindenaffection hergeleitet werden soll.

e) Auffallend ist auch das Vorhandensein der Neuritis optica, welches einen Tumor vermuthen liess. Indessen ist auch die ausgebreitete Venenthrombose hinreichend, um das Phänomen zu erklären. —

IV.

Der vierte Fall, den ich hier anschliesse, ist von den drei obigen dadurch verschieden, dass die Erkrankung nicht die rechte sondern die linke Grosshirnhemisphäre betraf, dass mit der rechtsseitigen Hemiplegie eine Aphasie, aber keine Hemianopsie[3]) verbunden war. Die Aphasie war eine sensorische, zugleich war auffallend, dass die Patientin alle Worte nachsprechen, für die ihr vorgesprochenen Worte den Gegenstand finden, aber die ihr vorgehaltenen Gegenstände nicht erkennen und nicht bezeichnen konnte. Es lag also eine Form von Seelenblindheit vor.

Die Autopsie ergab einen Tumor an der Grenze des Parietal-Occipitallappens der linken Hemisphäre, entsprechend dem von Naunyn bestimmten Centrum der Wortblindheit.

Krankengeschichte.

Frau Amalie Lösche, 50 Jahre alt, aufgenommen 25. April 1891, gestorben 3. Juni 1891. Diagnose: Sensorische Aphasie. (Abthlg. Prof. Renvers.)

---

[2]) Brauns, Vol. II. p. 1—6.

[3]) Es ist einigermassen auffällig, dass bei dem Sitz des Tumors im Hinterlappen der linken Seite keine Hemianopsie zu Stande gekommen ist. Ich kann die Bemerkung nicht unterdrücken, dass, soweit meine eigenen Beobachtungen reichen, die homonyme Hemianopsie viel häufiger die Erkrankungsherde der rechten als der linken Hemisphäre begleitet. Auch der von mir im Jahre 1887 mitgetheilte Fall von centraler homonymer Hemianopsie (Tumor im Occipetallappen) betraf die rechte Hirnhemisphäre

Anamnese: Nach Aussagen der Angehörigen ist Patientin bis vor einem halben Jahr stets gesund und rüstig gewesen. Krankheiten hat dieselbe nicht überstanden, namentlich keine Lues. Die ersten Zeichen eines Unwohlseins äusserten sich in Kopfschmerzen, die andauernd bestanden und als besondere Schmerzen vom Hinterkopf ausgehend, geschildert wurden. Sechs Wochen vor der Aufnahme steigerten sich die Kopfschmerzen plötzlich so, dass Patientin mehrere Stunden das Bewusstsein verlor. Beim Erwachen aus dem gefährlichen Zustand konnte Patientin alle Glieder willkürlich bewegen, hatte aber eine solche Sprachstörung, dass sie sich mit ihren Angehörigen nicht verständigen konnte. Eine grosse Schwäche in allen Gliedern fesselte Patientin noch 4 Wochen ans Bett. Die Sprache soll langsam wiedergekommen sein, allein eine grosse Gedächtnissschwäche gegenwärtig noch bestehen.

Status praesens; Stark abgemagerte, muskelschwache, frühzeitig gealterte Frau, fieberlos, zeigt einen auffallend gleichgiltigen, fast stupiden Gesichtsausdruck. Ueber ihre Lage und Umgebung vollkommen orientirt, klagt sie über Kopfschmerzen, Gedächtnissschwäche und Schwäche der Beine beim Gehen. Weder im Gesicht noch an den Extremitäten besteht eine Lähmung oder Sensibilitätsstörung. Beim Versuch, zu stehen, schwankt sie hin und her, ist auch nicht im Stande, ohne Hilfe zu gehen. Patientin knickt, sich selbst überlassen, in den Knieen ein und droht, zu Boden zu fallen. Ataxie besteht nicht.

Gehör, Geschmack und Geruchssinn sind nicht wesentlich verändert. Augenbewegungen normal. Pupillen von mittlerer Weite, reagiren auf Licht und bei Accomodation gut. Augenmedien sind frei. Keine Stauungspapille. Gesichtsfeld frei, keine Sehstörungen. Die Zunge wird gerade herausgestreckt und zeigt keine Abweichungen von der Norm.

Beim Versuch, zu sprechen, zeigt sich eine deutliche Sprachstörung, die am auffälligsten ist durch das Einschalten nicht verständlicher und dem Sinne nach nicht in den Satz hingehöriger Worte. Patientin versteht jedes Wort, kann auch kurze Worte richtig nachsprechen, nur bei mehrsilbigen Wörtern wiederholt und verwechselt sie die Endsilben. Zuweilen kann Patientin sich auf ein bestimmtes Wort nicht besinnen, vorgesprochen wiederholt sie dasselbe richtig. Vorgehaltene Gegenstände kann sie vermittelst des Gesichtssinns allein nicht richtig bezeichnen, glaubt z. B., ein Spiegel sei etwas Essbares. Nimmt Patientin den Gegenstand in die Hand, so orientirt sie sich durch Befühlen rasch und benennt denselben richtig. Manche Gegenstände kann Patientin durch das Gefühl, das Gehör oder durch den Geruch erkennen, findet aber die Bezeichnung nicht. Nennt

man verschiedene Worte, so findet sie unter diesen das richtige heraus: Vorgeschriebene Buchstaben oder Worte kann sie ebenso wenig entziffern, wie Druckschrift. Nur einstellige Zahlen erkennt sie und zeigt auch an ihren Fingern nicht nur die Bedeutung, sondern benennt sie auch richtig. Ihren Namen schreibt Patientin leserlich, kann aber andere Worte nicht zu Papier bringen. Beim Versuch, Krankenhaus zu schreiben, schreibt sie „*Normankaans*“ und liest dann Krankenhaus.

Die weitere Untersuchung der Patientin ergiebt normale Lungen. Am Herzen keine nachweisbare Vergrösserung und reine Töne. — Abdomen weich, nirgendwo schmerzhaft. Leber und Milz nicht vergrössert. Appetit gering. Stuhlgang regelmässig. Urin spärlich $\frac{300}{1021}$, frei von Eiweiss und Zucker.

Im Verlauf der Erkrankung bleibt Patientin andauernd fieberlos, ihre Nahrungsaufnahme ist äusserst gering, häufiges Erbrechen und das beständige Gefühl der Uebelkeit quält sie sehr. Beständige Klagen über Kopfschmerzen.

Seit dem 12. Mai rasche Abnahme der Kräfte. Patientin liegt meist mit geschlossenen Augen theilnahmlos im Bett, lässt Urin und Stuhlgang unter sich, giebt aber angerufen noch richtige Antworten. Die Sprachstörung besteht wie bei der Aufnahme fort. Vorgehaltene Gegenstände erkennt Patientin durch den Gesichtssinn allein nicht, wohl aber meist mit Zuhülfenahme des Tastsinnes. Dabei ergiebt eine genaue Untersuchung des Sehvermögens keine nachweisbare Störung.

Am 26. Mai reagirt Patientin auf Anrufen nur noch sehr langsam durch Aufschlagen der Augenlider, versteht aber an sie gestellte Fragen nicht mehr. Keine Lähmungserscheinungen, Athmung regelmässig langsam, 12 in einer Minute. Puls 78 in einer Minute. Am 3. Juni exitus lethalis. —

Obduction am 4. Juni, (Herr Dr. Langerhans):

Mittelgrosse, weibliche Leiche mit geringem Fettpolster. Zwerchfell links, oberhalb der sechsten, rechts oberhalb der fünften Rippe.

Das Herz entspricht der Grösse der Faust. An den Schliessungslinien der Klappen finden sich frische Wärzchen neben alten Verdickungen. Die Mitralis für meine Finger durchgängig. Der freie Rand stark verdickt, hart und retrahirt.

Linke Lunge gut lufthaltig. In der Lungenspitze kleine narbige Züge. Im Unterlappen kleine bronchopneumonische Herde. Im rechten Oberlappen ebenfalls kleine Narben.

Follikel des Zungengrundes leicht verdickt. — Magen contra-

hirt, Schleimhaut stark gefaltet. An der kleinen Curvatur mehrere Narben mit strahliger Retraction. —

Am Uterus mehrere, kleine Myome, theils intraparietal, theils subserös.

Schädeldach dolichocephal. Dura straff gespannt, an der Innenfläche matt glänzend, etwas trocken. Gyri glatt, Sulci verstrichen. An der Grenze des linken ersten Occipitallappens zum mittleren Parietallappen sitzt eine 10 cm breite Geschwulst, welche an der Dura festangewachsen ist. Beide Plexus chorioidei sind cystisch entartet, der Sulcus ist nach rechts verdrängt, das linke Hinterhorn nach vorn, die grossen Ganglien nach vorn und links. In Folge dessen sind die Vierhügel von links hinten nach rechts vorn verschoben. Die Geschwulst hat einen Durchmesser von 9—10 cm, ist an der Oberfläche scharf abgegrenzt gegen das Gehirngewebe, sehr gefässreich. Die Gefässe verlaufen radiär. Die Farbe ist der grauen Gehirnsubstanz ähnlich. Consistenz ist weich. Zum grössten Theil gehört die Geschwulst dem hinteren lateralen Abschnitt des Scheitellappens an.

Milz klein, schlaff, dunkelgraurothe Kapsel gespannt.

Die Nierenkapsel lässt sich nur schwer und mit Substanzverlust abziehen. An der Oberfläche zahlreiche, kleine, narbige Einziehungen. Die Niere selbst ziemlich gleichmässig grauroth. Dasselbe an der rechten Niere. In der Umgebung einzelner Narben eine blassgraue Zone. Schnürfurche der Leber. Leber klein und blutreich. —

Im linken Leberlappen ein kleiner, kirschgrosser Knoten ziemlich flach, umgrenzt von bindegewebiger Kapsel, in einzelne Lappen getheilt. —

In der Gallenblase ein grosser Stein.

Diagnose: Sarcoma fusicellular, cerebri. Degeneratio cystoides plex. chorioid. Endocarditis retrahens aortica et mitralis. Stenosis levis mitralis. Cicatrices pulmonum. Bronchopneumonia incip. multipl. sin. Nephritis interstitialis multiplex Gastritis chronica.

Epicritisch ist nur die Form der Aphasie im Verhältniss zum Sitze des Tumors zu analysiren.

Zunächst war es zweifellos, dass keine motorische Aphasie vorlag, denn die Patientin konnte ohne Schwierigkeit articuliren und jedes vorgesprochene Wort nachsprechen. Hieraus ergab sich auch, dass die Leitung von der Hörsphäre zum Sprachcentrum intact war. Ferner verstand die Patientin fast jedes Wort, indem sie auf Geheiss Gegenstände, z. B. die Arzneiflasche, den Löffel pp. richtig fasste. Dagegen war sie nicht im Stande, die ihr vorgehaltenen Gegenstände zu bezeichnen, ja sie schien dieselben nicht richtig zu

erkennen, indem sie dieselben stets betastete. Jedenfalls war die Leitung zwischen der Sehsphäre und dem motorischen Sprach-Centrum unterbrochen. Ebenso wenig vermochte Patientin, zu lesen, resp. das Wort für die Zahlen zu finden, welche man ihr vorhielt.

Dementsprechend hatten wir den Krankheitsherd in dem Bereich des Schläfen- oder Parietallappens vermuthet, jedenfalls nicht weit von der Stelle entfernt, wo er thatsächlich gefunden wurde. Die Stelle entspricht gut den von Naunyn durch seine exacten und mühevollen Zusammenstellungen gefundenen Centren der Wortblindheit. Bemerkenswerth bleibt es jedenfalls, dass trotz dieser Localisation keine Hemianopsie bestand.

E. Leyden

Berlin d. 22 Maerz 1891

Ueber Lungenentzündung mit mehrfach unterbrochenem Fieberverlauf

von

C. Gerhardt.



Aus der unendlichen Zahl der Erkrankungsformen hat man früher nach den Thätigkeitsstörungen, die am Krankenbette beobachtet wurden, später mehr nach den Veränderungen, die an der Leiche nachgewiesen werden konnten, Bilder gestaltet, deren manche im Laufe der Zeit wieder verblassten und sich als unhaltbar erwiesen, andere durch Jahrtausende wenigstens in ihren wesentlichen Umrissen erkennbar blieben. Von diesen uralten Gestalten mit eigenartigem Gepräge sind manche durch Organerkrankungen ausgezeichnet, z. B. Parotitis mit Orchitis, andere nur durch Fieberformen wie Recurrens. Verschiedene Male, wie in den ersten medicinischen Schriften, so in den jüngsten Zeiten, haben die Fieberformen zu verfeinerten, allseitig ausgearbeiteten Unterscheidungen Stoff geliefert. Den Thatsachen, welche die Wärmemessung ergab, entsprang nicht nur die Kennzeichnung zahlreicher Fieberverlaufsweisen, sondern auch eine Personificirung des Fiebers als Inhaber und Vertreter der gefährlichen, wie der heilbaren Seiten vieler Krankheiten. Doch zeigten sich bald Schwächen dieser Auffassungsweise. Breitere Beobachtung ergab, dass Krankheiten, die vorwiegend durch die Verlaufsweise hoher Körperwärme gekennzeichnet schienen, auch fieberlos sich abspielen oder fremde Fieberformen nachtäuschen konnten. Gleiche Fieberhöhen brachten in verschiedenen Krankheiten keineswegs die gleiche Gefahr und ihre Bekämpfung erforderte verschiedene Mittel. Die Erforschung der Krankheitsursachen führte auf sichererem Wege zur Unterscheidung der Krankheitsarten als die Beobachtung der äusseren Erscheinungs-

weise. Seit die Ursachen einer Anzahl von Allgemeinkrankheiten in Form kleinster Lebewesen erkannt und leicht nachweisbar wurden, gewann die Diagnostik zuverlässige Kennzeichen. Das Wesen der Krankheit wurde zugleich ihr bezeichnendes Merkmal. Die Zahl der so erkannten Krankheitserreger ist in Zunahme begriffen. Die Ausbeutung dieser Entdeckungen verspricht, Licht zu werfen auf manche dunkle Stelle der Krankheitslehre.

Zu den ehrwürdigsten und wichtigsten Fiebertypen gehört der regelmässig unterbrochene. Seine Geschichte ist so alt wie die der Medicin. Viel menschlicher Scharfsinn ist auf die Ausarbeitung seiner Erscheinungsformen verwendet worden. Und doch waren seine Grenzen bis in die letzte Zeit völlig ungesichert. Drei Fragen kamen hauptsächlich in Betracht, wenn eine Krankheit in ihren Fieber- oder sonstigen Erscheinungen zu intermittiren schien: hatte Sumpffieberluft eingewirkt, herrschte ein reiner, gleichbleibender Fiebertypus, half Chinin oder Arsen? Wurden nicht alle drei Fragen in gleichem Sinne beantwortet, so war die Entscheidung schwer, aber auch wenn alle drei zu bejahen waren, schien sie nicht immer sicher. Intermittirende, durch jene Mittel heilbare Nervenschmerzen und Gelenkentzündungen kommen zu oft in malariafreien Gegenden vor, als dass man sie im Malariabereiche sicher für dessen Ausgeburten halten dürfte. Weder die Regelmässigkeit noch die Vollständigkeit des Wechsels der Erscheinungen z. B. des Fieberns und der Entfieberung giebt Sicherheit über die Natur der Erkrankung. Statt mit dem Thermometer müssen mit dem Mikroskop die Grenzen der Sumpffiebererkrankungen festgestellt werden. Dann wird all die Unsicherheit und das Unheil, das aus irrig versuchten Intermittens-Heilungen und aus irrig verzögerter Intermittens-Behandlung hervorging, vermieden werden. Die entscheidende Bedeutung muss an Stelle der immerhin werthvollen Fieberform den Plasmodien im Blute übertragen werden. An der Lungenentzündung mit mehrfach unterbrochenem Fieberverlaufe soll im Nachstehenden dieser Gesichtspunkt zur Geltung gebracht werden. Einige Anführungen aus der Litteratur mögen zunächst die seitherige Unklarheit des Gegenstandes beweisen.

Wunderlich[1]) sagt von dem intermittirenden Fieberverlaufe u. A.: Die Fieberanfälle nähern sich den akmeartigen pneumonischen Ephemera. Auch die topischen anatomischen Zeichen können sich während Apyrexie mindern. Diese Form wird in ihrer vollständigen Ausbildung nur zur Zeit von Wechselfieberepidemien beobachtet. Indessen werden bei der intermittirenden Pneumonie —

[1]) Das Verhalten der Fingerwärme in Krankheiten. 2. Aufl. Leipzig 1870. S. 366.

wenigstens soviel ich gesehen habe — nach 2—3 Paroxysmen die Anfälle spontan schwächer, was beim Wechselfieber ohne entsprechende Behandlung selten zu geschehen pflegt. Die intermittirende Pneumonie endet entweder dadurch, dass nach einer Defervescenz keine neue Steigerung eintritt und die Reconvalescenz sich herstellt, oder dass nach mehreren Wiederholungen der intermittirende Charakter sich verwischt und weiterhin die Pneumonie mit mässig hohen Temperaturen, wie eine remittirende Form, lytisch sich der Heilung zuwendet. Einen tödtlichen Ausgang habe ich niemals beobachtet.

In einer früheren Arbeit[2]) unterschied Wunderlich dreierlei Formen: während 2—5 Intermissionen der Fiebers erfolgen, bleiben die örtlichen Erscheinungen sich gleich oder mindern sich etwas, oder die örtlichen Erscheinungen breiten sich jedesmal mit dem Wiederansteigen des Fiebers in der Nähe der erstbefallenen Stellen aus, oder sie springen jedesmal auf entfernte Stellen über (erratische Pn.). Etwas anders, namentlich bezüglich des Verhaltens der örtlichen Erscheinungen, lautet die in seinem Handbuch[3]) gegebene Darstellung.

Griesinger[4]) unterscheidet mehrere Fälle: Intermittens mit Bronchitis, Pleuritis, Tuberculose complicirt, Pneumonien in Wechselfieberorten mit Exacerbationen in Wechselfieberrhythmen, Intermittensanfälle mit Lungencongestionen. Endlich scheint es, dass es wirklich in Wechselfiebergegenden seltene Fälle gebe, die den Namen der Pneumonia intermittens mit Recht verdienenen — nach 4 bis 5 Paroxysmen stirbt der Kranke in der Regel. Diese Fälle sollen fast durchaus den linken unteren Lungenlappen betreffen.

H. Bohn[5]) hat bei grossem Material an Intermittens und Pneumonie keine eigentliche Intermittens pneumonica gesehen, wohl aber von vornherein physicalisch klare Entzündungen der Lunge, welche entweder von Anfang an im typischen, täglichen oder tertiären Wechsel aller Erscheinungen verliefen, oder bei welchen sich derselbe erst im weiteren Verlaufe in auffälliger Weise bemerklich machte. „Die physicalischen Zeichen an der Lunge verhielten sich im Gleichen während des Anfalles, oder die Dämpfung erschien stärker und das Bronchialathmen vollkommener. Niemals sah ich einen tödtlichen Ausgang und fand einige Male bestätigt, was Wunderlich angiebt, dass die Anfälle nach 2—3 Paroxysmen spontan schwächer geworden

---

[2]) Beiträge zur genaueren Beurtheilung pneumonischer Kranker. Archiv der Heilkunde. 1862. S. 27.

[3]) Handbuch der Pathologie und Therapie. 2. Aufl. Bd. 3 Abth. 2 S. 351.

[4]) Virchow's Handbuch d. sp. P. u. Th., Bd. II 2, 2. Aufl. 1880 S. 54.

[5]) Jahrb. für Kinderheilkunde. Bd. VI. 1873. S. 137.

waren und der intermittirende Charakter sich von selbst verwischte. Meistens war diese Wahrnehmung durch eine frühzeitige Verabfolgung von Chinin verhindert. — So stellte sich Intermittens und Pneumonie meistens als eine einfache Complication dar und es blieb mir zweifelhaft, welche von beiden Erkrankungen die hinzugetretene war; andere Male schien die Pneumonie unter dem Einflusse des Wechselfiebers einen inter- oder remittirenden Verlauf einzuschlagen."

A. Hirsch[6]) erkennt nur zwei Formen wirklicher Malaria-Pneumonie an, die einfache Combination von Intermittens und Pneumonie und eine eigenthümliche mehr chronische Form, bei der Malariaeinfluss sicherer als der pneumonische Charakter zu stehen scheint. Hirsch zeigt sodann, dass Malaria-Pneumonien in grosser Ausdehnung in Nordamerika vorkommen, doch auch in Algier, Indien, Toscana und gewissen Theilen Frankreichs. Einzelbeobachtungen oder Gruppen von Fällen intermittirender Pneumonie finden sich in der Litteratur zahlreich vertreten, so erwähnt Andral[7]) in seiner Observ. LIII intermittirendes Fieber, Frölich[8]) giebt für seine Fälle eine eigenthümliche Erklärung, Gason[9]) beschreibt zwei Fälle aus Rom, neuerdings hat Cantani[10]) eine besondere Art acuter Pneumonie mit intermittirendem Fiebertypus, staffelförmigem Anstieg und Abfall der Körperwärme beschrieben.

Auch meine eigenen Fälle, zu denen ich nun übergehe, kamen in Gruppen zur Beobachtung, 1864 in Jena und in diesem Jahre hier. Drei davon mögen hier in aller Kürze Platz finden.

1. Ein 20jähriger Schuhmacher, der vor drei und vor zwei Jahren Lungenentzündung hatte, erkrankt am 18. Mai 1864 mit Schüttelfrost, am 19. tritt Seitenstechen rechts und Husten hinzu. Beim Eintritt mässig umfänglicher pneumonischer Herd in der Gegend

des rechten Schulterblattwinkels . . .	T. 38	P. 112	R. 22
Am 20. der Herd grösser, Morgens . .	T. 39,2	P. 128	R. 40
Nachmittags Schweiss und besseres Befinden; Abends	T. 37,7	P. 76	R. 20
Den 21. örtlicher Befund gleich, gutes Befinden früh	T. 36,7	P. 64	R. 24
Spät Abends Frost, mehr Husten und Seitenstechen, Abends	T. 37,4	P. 76	R. 20
Den 22. Mai früh	T. 39,1	P. 112	R. 28

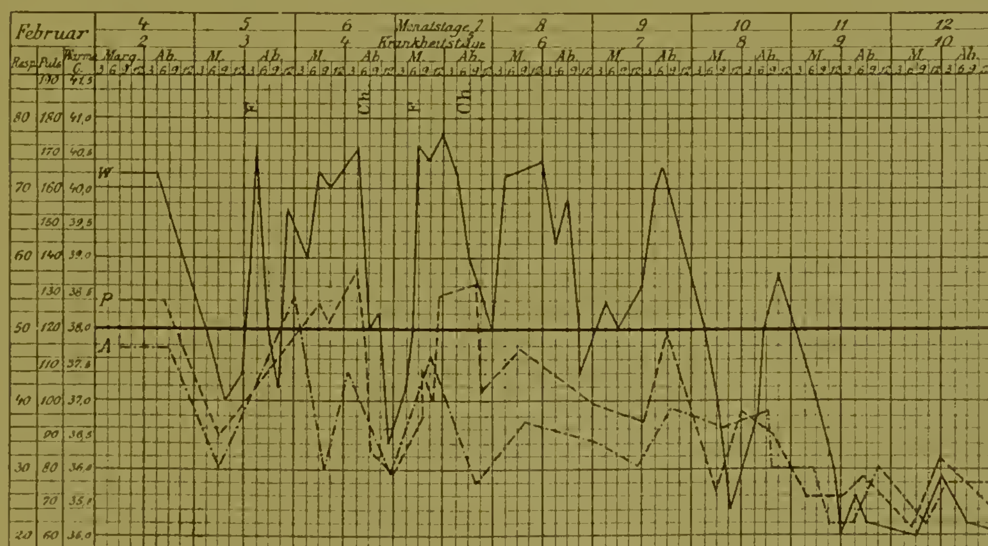
[6]) Handbuch der historisch-geograph. Pathologie. Bd. II. S. 47, 48.
[7]) Clin. medical. Bd. III.
[8]) Wien. med. Presse. 1878. No. 15.
[9]) Med. Times. 1885. Insce 6.
[10]) Cannst. Jahresber. 1889, I. S. 298.

Abends erst findet sich die Verdichtung rechts umfänglicher und ein neuer Herd im linken Unterlappen . . . T. 41 P. 128 R. 36
Den 23. früh . . . . T. 37,9 P. 100 R. 28
Vormittags neuer Frost, Ausbreitung der Infiltrationen in beiden Unterlappen, Abends Chinin . . . . T. 40,2 P. 100 R. 30
24. Mai nach guter Nacht Zeichen von Lösung . . . . T. 37,2 P. 68 R. 22
Abends . . . . T. 36,2 P. 64 R. 22

Von da rasche Genesung.

Dieser Fall kam in Jena, einer vollständig fieberfreien Gegend, zur Beobachtung,[11]) die Intermissionen waren ungleich lang, dem Ansteigen des Fiebers entsprach jedes Mal eine Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen in den Lungen. Die schliessliche Entfieberung nach Chinin-Gebrauch beweist nicht viel, da sie am 7. Tage stattfand.

2. Magdalene S., 26 Jahre alt, früher nicht erheblich krank, seit mehreren Tagen unwohl, Schüttelfrost am 3. Februar 1891, $4^1/_2$ Uhr. Eintritt am 4. Februar. Pneumonie des rechten Unter- und Mittellappens. Unregelmässig intermittirender Fieberverlauf mit wiederholten Entfieberungsschweissen und Anstiegsfrösten. Nervöse Erscheinungen; vorübergehende paralytische Aphonie, wechselnde halbseitige Röthe im Gesichte, Fehlen des Patellarreflexes, Chorea — Zuckungen durch Nachahmung, vorübergehend. Zu Ende der Krankheit schwillt die Milz auf 7 cm Breite an. Fieberverlauf:

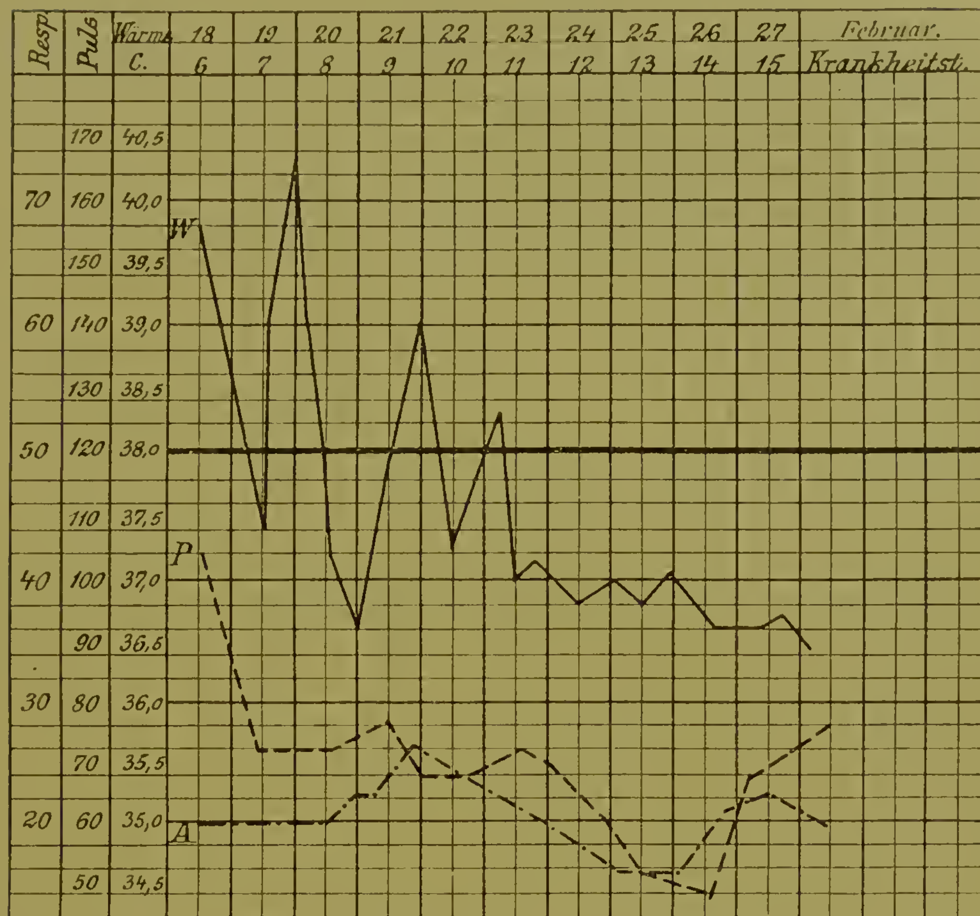


W Körperwärme. P Puls. A Respiration. Ch Chinin. F Frost.

11) Ausführlicher in Herrm. Thieme: Die intermittirende Pneumonie. Diss. Jena 1865, wo noch mehrere ähnliche Fälle mitgetheilt wurden.

Vom 2. Tage bis zu dem der Krise, dem 9., verlor die Kranke 5 kg Körpergewicht, gewann dieselben jedoch in den folgenden 13 Tagen wieder. Vom 4. bis 12. Tage wurde täglich 1,0 Chinin sulfuric. gegeben, ohne jedoch mehr zu bewirken, als dass vom 6. Krankheitstage an die Gipfel einige Zehntel niederer zu liegen kamen. Bacteriologische Untersuchung ergab am 6. vor dem Chiningebrauche, dass das Blut keine Malaria-Plasmodien enthielt, dass im Auswurfe weder Friedländer'sche noch A. Fränkel'sche Pneumonie-Coccen zu finden waren. Durch diese Beobachtung dürfte erwiesen sein, dass Lungenentzündung sprungweisen, intermittirenden Verlauf machen kann, ohne mit wahrem Wechselfieber irgendwie in Beziehung zu stehen. Entscheidend für diese Auffassung ist das Fehlen der von Laveran beschriebenen Plasmodien. Die Erfahrung hat gezeigt, dass diese Plasmodien so regelmässig in jedem Intermittens-Falle zu finden sind und so sicher in jedem anderen Falle fehlen, dass sie gleiche diagnostische Bedeutung besitzen, wie die von Obermeyer beschriebenen Spirillen für Febris recurrens. — Daneben kommen noch folgende Umstände in Betracht. Chinin war diesen Fieberanfällen gegenüber unwirksam. Die Milz zeigte am 2. Tage der Krankheit noch keine Vergrösserung, sondern die Breite wie bei Gesunden, $4^1/_2$ cm; erst zu Ende der Erkrankung schwoll sie mässig an bis zu 7 cm Breite. Die Fieberanfälle schwankten in ihrer Dauer zwischen 4 und 20 Stunden und zeigten keinerlei regelmässige Zeitfolge, sie nahmen den weitaus grösseren Theil der Krankheitsdauer ein, die fieberfreien Zeiten den kleineren. Jede einzelne dieser Erscheinungen kann bei wahrer Malariaerkrankung vorkommen, aber nicht alle zusammen. Man kann sicher sagen: eine Krankheit ohne Milzvergrösserung, mit unregelmässiger Zeitfolge und überwiegender Zeitdauer der Fieberzustände, ist nicht wahre Intermittens.

3. Fr. M., 24 Jahre, Wärter, vorher gesund, erkrankt am 13. Februar 1891 Nachmittags, mit Frost und heftigem Fieber, das am 14. und 15. fortdauerte. Am 16. vollständiges Wohlbefinden, am 17. wiederholen sich Schüttelfrost, Kopfschmerz, Fieberhitze, am 18. Stechen in der rechten Seite der Brust, deshalb Eintritt in die Krankenabtheilung. Man findet klanghältigen Schall in der Gegend unter der rechten Brustwarze und des rechten Unterlappens, ebenda theils Knistern, theils Bronchialathmen, die Milz nicht vergrössert. Der Auswurf enthielt Diplococcen, die nach Gram nicht entfärbt wurden. Fieberverlauf:



W Körperwärme. P Puls. A Respiration.

Die im 2. Falle vorgenommene Untersuchung des Blutes hat bewiesen, dass ohne jede Betheiligung von Malaria-Plasmodien öftere, freilich unregelmässige Entfieberungen im Pneumonie-Verlaufe vorkommen können. Die weiterhin aufzuwerfende Frage ob solche Lungenentzündungen durch die bekannten oder durch besondere Formen von Spaltpilzen bedingt werden, dürfte als noch offene zu betrachten sein. Bei anderen nahezu gleichzeitigen Fällen von Lungenentzündung wurden in meiner Klinik bald die Friedländer'schen, bald die Fränkel'schen Coccen im Auswurfe gefunden, bei diesem hier erzählten zweiten Falle dagegen nur Streptococcen. Bei der ganzen Lage dieser Frage dürfte das Ergebniss fortgesetzter Untersuchungen noch abzuwarten sein.

Nach den obigen Angaben von A. Hirsch und Griesinger muss angenommen werden, dass in Wechselfiebergegenden auch ächte, durch Plasmodien bedingte, intermittirende Lungenentzündungen vorkommen.

Lungenentzündung gehört zu jenen Infectionskrankheiten, die, wie auch Gesichtsrose und Diphterie in der Regel, nur Fieber erzeugen, so lange sie fortschreiten, sowie sie stillstehen, Entfieberung aufweisen. Es scheint, dass nur in den sich entzündenden, nicht in den entzündeten Gewebstheilen fiebererzeugende Stoffe gebildet werden. Sprungweises Fortschreiten der Entzündung wäre darnach die nächste Ursache mehrfach unterbrochenen Fieberverlaufes. Die tieferen Ursachen dieser Verlaufsweise liegen vorläufig verborgen.

C Gerhardt

Berlin 2.4 März 91.

Ueber Pneumaturie im Allgemeinen und bei Diabetes mellitus insbesondere

von

H. Senator.



Als „Pneumaturie" bezeichnet man herkömmlicher Weise nicht jede Entleerung von Gasen aus den Harnorganen, sondern nur das Entweichen freier Gasblasen mit dem Harn, ein bisher sehr selten beobachtetes Vorkommniss.

Es ist bekannt, dass der Urin, wie die meisten oder wahrscheinlich wohl alle Körperflüssigkeiten, Gase in Lösung oder lockerer Verbindung enthält und zwar unter normalen Verhältnissen hauptsächlich Kohlensäure, welche Marchand[1]) zuerst nachgewiesen hat. Daneben sind später noch Stickstoff in geringerer Menge und Spuren von Sauerstoff gefunden worden. Das Absorptionsvermögen des Urins für Gase muss, da er in der Hauptsache als eine sehr wenig concentrirte wässerige Salzlösung zu betrachten ist, höchstens etwas kleiner als dasjenige des Wassers unter gleichen Verhältnissen (Druck, Temperatur) sein. Dies ist auch durch einige wenige Untersuchungen von Planer,[2]) die einzigen überhaupt, welche, soweit mir bekannt, darüber vorliegen, bestätigt worden.

Für Kohlensäure fand Planer den Absorptionscoefficienten des Urins bei 19,3^0 C. = 0,9072, während derjenige des Wassers nach Bunsen bei 19^0=0,915 und bei 20^0 = 0,9014 ist. Für Sauerstoff fand Planer den Absorptionscoefficienten des Urins bei 19,4^0=0,0226, während er nach Bunsen für Wasser bei 19^0=0,0286 und bei 20^0= 0,0284 ist. Für Stickstoff liegt beim Urin keine Bestimmung vor, der Absorptionscoefficient des Wassers beträgt bei 20^0 C. 0,0140.[3])

[1]) Journal f. prakt. Chemie. Bd. 44 S. 250.

[2]) Zeitschr. der Gesellschaft der Aerzte in Wien. 1850. No. 30.

[3]) Alle diese Werthe gelten für einen Druck von 0,76 M.

Vergleicht man hiermit die von verschiedenen Forschern (Planer, Morin, Pflüger, C. A. Ewald) gefundenen Mengen der wirklich vom Harn absorbirten Gase, so findet man, dass diese immer erheblich hinter dem Absorptionsvermögen desselben zurückbleiben. Der Harn könnte von allen drei normal vorhandenen Gasen, von der Kohlensäure sowohl, wie auch von dem Sauerstoff und Stickstoff, grössere Mengen absorbiren.

Unter abnormen Verhältnissen können in den Harnwegen, insbesondere in der Blase, noch andere Gasarten auftreten und vom Harn aufgenommen werden. Dies sind vor Allem Schwefelwasserstoff und Ammoniak (oder eigentlich kohlensaures Ammoniak), beides Gase, welche, wie bekannt, von Wasser in sehr grossen Mengen, in sehr viel grösseren als die vorgenannten und andere Gase, absorbirt werden. Der Absorptionscoefficient des Wassers für Schwefelwasserstoff ist etwa 3 mal so gross und derjenige für Ammoniak sogar 6 bis 7 mal so gross, als derjenige für Kohlensäure bei denselben Temperaturen.

Ausser den genannten Gasen sind bisher im Urin nur noch gefunden worden: Wasserstoffgas und Sumpfgas, beide von Fr. Müller in einem später noch zu besprechenden Falle. Des Vergleiches wegen füge ich die von Bunsen gefundenen Absorptionscoefficienten des Wassers für beide Gase ebenfalls bei 20° C. (und 0,76 m Druck) hier an. Er ist für Wasserstoff 0,0193 und für Sumpfgas 0,035, also kleiner als für Kohlensäure.

Wieviel von einem Gas im Harn absorbirt oder frei in der Blase sein wird, hängt natürlich ausser von dem Absorptionscoefficienten, der seinerseits ja nach dem in der Blase herrschenden Partiardruck und der Temperatur sich richtet, von der Menge des gerade in der Blase befindlichen Urins und von der Zeitdauer ab. Denn es ist klar, dass kleine Mengen Urins, die schnell entleert werden, weniger absorbiren können, als grössere Mengen, die länger in der Blase verweilen. —

Was nun das Auftreten von freiem Gas in der Blase, die eigentliche „Pneumaturie" und ihre Ursachen betrifft, so die ist Quelle für den normalen Gasgehalt des Harns, als welche doch wohl allein oder hauptsächlich das Blut anzusehen ist und allenfalls zu einem geringen Theil vielleicht noch die Gewebszellen der Nieren, dabei von gar keiner Bedeutung.

Dass die normalen Blutgase niemals in solchen Mengen in den Urin übertreten, welche hinreichten, eine Pneumaturie zu bewirken, ist schon erwähnt worden. Aber auch abnorme Gasarten, welche, sei es durch Einathmen, sei es durch Resorption aus dem Darmkanal oder sonstigen Höhlen in das Blut gelangen, gehen entweder aus diesem

gar nicht in den Urin über oder nur ganz ausnahmsweise selten und auch dann nicht genug, um als Gasblasen entleert zu werden. Ich habe selbst vor vielen Jahren einen Fall mitgetheilt, in welchem, wie man annehmen musste, eine starke Entwickelung von Schwefelwasserstoff, im Darm mit Uebergang ins Blut und in den Urin stattgefunden hatte[4]) und Fr. Müller ist es gelungen, allerdings nur nach Einverleibung ausserordentlich grosser Mengen von Schwefelwasserstoff bei Kaninchen einen Uebergang des Gases in den Urin zu bewirken.[5]) Aber zu Pneumaturie kommt es doch wohl niemals auf diesem Wege, d. h. auf dem Wege des Uebertritts von Gasen aus dem Blute in den Harn.

Dieselbe hat vielmehr ganz andere Ursachen, und zwar sind es, wenn man absieht von den Fällen, in welchen freies Gas absichtlich in die Blase gebracht wird z. B. zu therapeutischen Zwecken, wie es von Broca und Demarquay geschehen ist,[6]) die folgenden:

I. Das Eindringen atmosphärischer Luft in die Harnblase,

II. Der Eintritt von Gasen aus lufthaltigen Räumen des Körpers zumal aus dem Darm oder endlich

III. Gasentwickelung in der Blase durch Zersetzungs- oder Gährungsvorgänge des Harns.

I. Die atmosphärische Luft hat sehr häufig Gelegenheit, in die Blase einzudringen, meistens allerdings nur ganz kurze Zeit und in sehr geringen Mengen, wie beim Katheterisiren und Ausspülen der Blase, in selteneren Fällen aber doch auch längere Zeit und in grösseren Mengen, wie z. B. bei Blasen- und Harnleiterscheidenfisteln oder bei den in neuerer Zeit so vielfach in diagnostischen und therapeutischen Absichten ausgeübten Dehnung der (weiblichen) Harnröhre.

Gleichwohl kommt es hierbei kaum jemals zu einer eigentlichen Pneumaturie, theils weil die eingedrungene Luft unter dem Druck der sich zusammenziehenden Blase und der Bauchpresse sofort wieder entweicht, theils weil, wie bei vielen Fisteln, der Blaseninhalt, Urin und Luft, beständig durch die offene Communication mit der Scheide in diese abfliesst, so dass es zu einer Bildung und Ansammlung von Gasblasen gar nicht kommen kann, theils endlich auch wohl deshalb, weil der Urin von den Hauptbestandtheilen der atmosphärischen Luft, dem Sauerstoff und Stickstoff, nur äusserst wenig enthält, also immer-

---

[4]) Ueber Hydrothionämie und über Selbstinfection etc. Berliner klin. Wochenschrift, 1868. No. 24.

[5]) Ueber Schwefelwasserstoff im Harn. Das. 1887. No. 23.

[6]) Medicinische Pneumatologie S. 193 citirt nach L. Thomas in Huppert und Thomas: Anleitung zur Analyse des Harns. Wiesbaden. 1885. II. Theil. S. 500.

hin bis zur Sättigung damit noch gewisse Mengen atmosphärischer Luft zu absorbiren vermag (vgl. oben die Absorptionscoefficienten).

II. Viel seltener als die atmosphärische Luft finden die Darmgase Gelegenheit, in die Blase zu dringen, nämlich bei Blasen-Darm-, insbesondere Blasen-Mastdarmfisteln. Dennoch wird durch diese viel häufiger Pneumaturie herbeigeführt, nicht blos relativ häufiger im Verhältniss zum Vorkommen dieser Fisteln überhaupt, sondern auch absolut häufiger, so dass bis vor Kurzem andere Ursachen der Pneumaturie gar nicht bekannt waren, sondern höchstens nur theoretisch zugelassen wurden. In der That kommt fast bei jeder Blasen-Mastdarmfistel wenigstens in einer gewissen Zeit ihres Bestehens Pneumaturie vor, und dass letztere nur selten beobachtet wird, liegt eben nur an der Seltenheit dieser Fisteln selbst, die, wie bekannt, am häufigsten noch in dem Uebergreifen eines Mastdarmkrebses, viel seltener anderer ulcerirender Processe (Tuberculose), auf die Blase ihren Grund haben.

Es sind mehrere Umstände, welche zusammenwirkend das Eintreten von Pneumaturie beim Mastdarmkrebs begünstigen. Vor Allem die hartnäckige Verstopfung, das fast niemals fehlende Symptom jener Krankheit. Sie führt zur Zersetzung der stagnirenden Kothmassen mit Gasauftreibung der Därme, die wiederum verstärkte peristaltische Bewegungen anregt, unter deren Druck die Darmgase in die Blase gepresst werden. Dazu kommt gewöhnlich häufiger Harndrang, in Folge dessen immer nur kleine Mengen Urins sich in der Blase befinden, die also auch nur kleine Mengen der eingedrungenen Gase absorbiren können, während die grössere Menge als freies Gas entleert wird, und endlich gesellt sich dazu noch die faulige Zersetzung des Urins selbst in Folge der vom Darm eindringenden Kothpartikelchen und Fäulnisserreger.

Man könnte noch fragen, ob nicht auch die Diffusion der Gase durch die Darm- und Blasenwand hindurch von einiger Bedeutung sei. Unter normalen Verhältnissen, bei gesunder Beschaffenheit dieser Organe findet eine Diffusion von Gasen und ebenso ein Durchtritt von Fäulnisserregern aus dem Darm in seine Umgebung gar nicht oder gewiss nicht in irgend nennenswerthem Maasse statt. Das geht ja schon daraus hervor, dass normaler Weise die dem Darm anliegenden Organe und ihr Inhalt, also auch der Urin z. B. keinen Geruch nach Darmgasen verrathen. Wohl aber tritt dies ein, sobald die normale Ernährung und Structur der Membranen irgendwie durch Circulationsstörungen, entzündliche Processe der Membranen selbst oder ihrer unmittelbaren Nachbarschaft gelitten haben. Es ist bekannt, wie schnell die der Darmwand nur anliegenden, z. B. die subphrenischen Abscesse nicht blos übelriechend, sondern

wirklich fäcal riechend werden, ohne dass eine Continuitätstrennung des Darmes stattfindet, lediglich weil in Folge der mit der Entzündung und Eiterung verbundenen Ernährungsstörungen die in Betracht kommenden Membranen durchlässiger werden.

Bei dem Krebs des Darms mit Durchbruch in die Blase sind ja unzweifelhaft die Wandungen beider Organe auf's Schwerste in ihrer Ernährung und ihrer Structur geschädigt, aber andererseits sind sie dermaassen verdickt, dass eine Diffusion wohl schwerlich stattfinden kann, wie denn auch ohne wirklichen Durchbruch des Darms in die Blase ein Eindringen von Gasen und eine Pneumaturie nicht erfolgt.

Ein Durchbruch von Gasen aus anderen Höhlen als aus dem Darm hat meines Wissens bisher niemals zur Pneumaturie geführt, obgleich ein solcher Vorgang recht wohl denkbar wäre. Denn nicht nur können in der unmittelbaren Nachbarschaft der Blase, aber ausserhalb des Darmes in der Bauchhöhle gashaltige Abscesse vorkommen, sondern auch in der Blasenwand selbst sind neuerdings von Wilhelm Eisenlohr gashaltige Cysten einmal beobachtet worden, ähnlich den früher schon beobachteten Luftcysten in der Wand der Vagina und des Darms („Vaginal- und Darmemphysem").[7] Es wäre wohl denkbar, dass durch hohe Gasspannung oder durch Contraction der Blase diese Cysten platzten und ihr Gas in die Blase hineintreten liessen. Beobachtet ist Derartiges bisher nicht.[8]

III. Gasentwickelung in der Blase durch Zersetzungs- und Gährungsvorgänge des Harns kommt häufiger vor. Der gewöhnlichste und am längsten bekannte derartige Vorgang ist die sogen. „alcalische oder ammoniacalische Harngährung," bei welcher unter der Einwirkung verschiedener organisirter Gährungs- oder Fäulnisserreger sich kohlensaures Ammoniak aus dem Harnstoff bildet, neben welchem noch andere flüchtige Zersetzungsprodukte aus den normalen, oder aus abnormen Harnbestandtheilen, namentlich aus Schleim und Eiter, auftreten, wie flüchtige Fettsäuren, Trimethylamin u. dgl. m.

Es ist bekannt, dass die Zersetzung beim chronischen Blasencatarrh ungemein häufig ist, aber trotzdem kommt die Pneumaturie dabei, wenn nicht andere Ursachen, wie die schon erwähnte

---

7) W. Eisenlohr. Das Vaginal-, Darm- und Harnblasenemphysem etc. in Ziegler und Nauwerck's Beitr. zur pathol. Anat. etc. III. 1888. S. 101.

8) Thomas (l. c. S. 501) erwähnt einen von Gordon (Dublin Journal of med. sc. 1866 Febr.) als „Nieren-Lungenfistel" beschriebenen Fall, wo es im Anschluss an Pyelonephritis und ihre Folgen zu einer Perforation des Zwerchfells und der Lunge mit Abscessbildung und Brand gekommen war, Pneumaturie aber nicht vorhanden war. Dazu waren auch die Bedingungen nicht günstig genug, wie aus den oben gegebenen Auseinandersetzungen hervorgeht.

Blasendarmfistel oder die noch zu besprechende Gährung bei Diabetes mit im Spiel sind, dabei so gut wie niemals vor. Welcher Arzt hätte nicht Blasencatarrh mit eiterigem oder jauchigem und ammoniacalischem Harn beobachtet, aber weder habe ich selbst dabei jemals Pneumaturie gesehen, noch wird in den Lehr- und Handbüchern bei der Beschreibung des Blasencatarrhs die Pneumaturie als ein, wenn auch nur seltenes Symptom erwähnt. In der Litteratur habe ich denn auch nur einen einzigen Fall von Pneumaturie auffinden können, deren Entstehung lediglich auf ammoniacalischer Harnzersetzung beruht haben soll. Dieser von Tisné berichtete Fall ist folgender:[9])

Ein 77jähriger Mann mit vergrösserter Prostata entleerte einen jauchigen und stark ammoniacalischen Urin. Bei Einführung des Catheters kam erst ein Theil solchen Urins, dann entwickelten sich Gasblasen, so dass das Aufsteigen dieser mit dem Ausfluss von Harn abwechselte. Diese Erscheinung wiederholte sich noch 5 Mal im Verlauf der nächsten zehn Tage mit der Maassgabe, dass sich die Gasmenge verminderte, je mehr sich die Harnbeschaffenheit besserte. In den folgenden $2^1/_2$ Monaten kam Gas nur noch 2 Mal zum Vorschein, trat aber wieder mehr auf, als sich das Allgemeinbefinden in Folge einer linksseitigen perinephritischen Eiterung erheblich verschlechterte, um dann ganz zu schwinden, als dieser Eiterherd ausgiebig eröffnet wurde. Der Tod des bejahrten Kranken erfolgte einige Wochen später an Erschöpfung, während sich die Benarbung der Eiterhöhle in der linken Lende nur langsam vollzog. Von Diabetes oder einem ähnlichen Zustande war bei diesem Kranken nicht die Rede (vgl. unten).

Noch finden sich in der Litteratur einige vereinzelte Angaben über Gaspissen in Folge von Zersetzung des Harns in der Blase, doch geht aus ihnen nicht hervor, ob es sich dabei um die hier in Rede stehende ammoniacalische Harngährung oder um eine der beiden anderen noch zu besprechenden Arten der Harnzersetzung handelte. Es sind dies die Angaben von Keyes und von Raciborski, welche je in einem Falle Gasentwickelung in der Blase beobachteten.[10])

Seltener als die mit Ammoniakbildung einhergehende alcalische Harngährung, aber doch nicht allzuselten ist die zur Bildung von Schwefelwasserstoff führende Harnzersetzung. Auch sie beruht, wie vor Jahren schon von Joh. Ranke[11]) nachgewiesen und später von Fr. Müller[12]) und Th. Rosenheim[13]) bestätigt worden

[9]) Développement spontané du gaz dans la vessie. Ann. méd. chir. 1887. Juin und Ann. des maladies génito-urinaires. S. 633 nach Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1887. II. S. 302.

[10]) Citirt nach Fr. Müller: Ueber Pneumaturie in Berliner klin. Wochenschrift, 1889. No. 41. Vergl. auch weiter unten die Angaben von Schmitz über Gaspissen bei Diabetikern.

[11]) Grundzüge der Physiologie. Leipzig 1868. S. 431.

[12]) Berliner klin. Wochenschrift. 1887. No. 23.

[13]) Deutsche med. Wochenschrift. 1887. S. 530 u. 1888 S. 181.

ist, auf der Wirkung organisirter Fermenterreger (Micrococcen) und tritt meistens, aber nicht ausnahmslos, gleichfalls in eiterhaltigem Urin auf, und in diesem Fall auch wohl zugleich mit der ammoniacalischen Harngährung und bei alcalischer Reaction des Harns. Sonst ist die Reaction des Schwefelwasserstoff bildenden Harns sauer oder neutral.

In den hierher gehörigen Fällen von Hydrothionurie, welche ich selbst gesehen habe, war immer auch Eiter oder eitriger Schleim im Urin, dessen Quelle in der grösseren Mehrzahl nicht eine Cystitis, sondern eine Pyelitis oder Pyelonephritis war. Auch betraf die Mehrzahl Weiber. Ob hier nur ein Zufall im Spiel ist, oder ob bei Eiterung des Nierenbeckens noch besondere Verhältnisse obwalten, welche die Zersetzung des Urins mit Bildung von Schwefelwasserstoff begünstigen, lasse ich dahingestellt. Es wäre denkbar, dass vielleicht das längere Verweilen des eiterhaltigen Harns im Körper bei Pyelitis, oder vielleicht anatomische Eigenthümlichkeiten, wie eine dünnere Beschaffenheit des Nierenbeckens im Vergleich mit der Blasenwand das Eindringen der Zersetzungserreger vom Darm her begünstigen, und dass bei Weibern noch gleichzeitig bestehende Affectionen des Genitalapparates, die der Ansiedelung solcher Microorganismen Vorschub leisten, als weiteres begünstigendes Moment hinzutreten.

Auch diese Art von Gasbildung durch Zersetzung des Urins führt, wie ich aus dem Mangel eigener und in der Litteratur auffindbarer Beobachtungen schliessen muss, für sich allein niemals oder nur ganz ausnahmsweise selten zur Pneumaturie. Ein einziger vermuthlich hierhergehöriger Fall wird von Keyes aus der Beobachtung Schnetter's in New-York erzählt.[14])

Der Kranke litt an Cystitis, der Harn war ammoniacalisch, das durch die Harnröhre entleerte Gas enthielt Schwefelwasserstoff. Unter geeigneter Behandlung besserte sich die Cystitis, der Harn wurde sauer und weniger trübe, die Gasentleerung blieb aber bestehen, doch liess sich Schwefelwasserstoff in dieser Zeit nicht mehr im Gas nachweisen. Eine Analyse des Gases ergab, dass es sich nur um atmosphärische Luft handelte, jedoch hegt auch der Autor selbst Zweifel an der Richtigkeit der Analyse.[15])

In der neuesten Zeit endlich ist eine Art der Harnzersetzung mit Gasbildung bekannt geworden, welche im Gegensatz zu den bisher bekannten und besprochenen Zersetzungen leichter und häufiger zu Pneumaturie führt, nämlich die Zersetzung des zuckerhaltigen Urins.

---

[14]) Citirt nach Fr. Müller l. c. 1889.

[15]) Nach Thomas (l. c) sah Demarquay Pneumaturie in einem Fall von Gangränescenz der Blase, und Ségalas soll von einem ähnlichen Fall berichten. In welche Categorie diese Fälle gehören, insbesondere ob hier nur eine Zersetzung des Harns ohne Communication der Blase mit dem Darm und eine Bildung von Schwefelwasserstoff stattgefunden habe, ist nicht zu entscheiden.

Guiard[16]) war der Erste, welcher gestützt auf einige eigene und in der Litteratur niedergelegte Fälle (im Ganzen 7) auf die Pneumaturie bei Diabetikern hinwies und ihr eine gewisse diagnostische Bedeutung zuerkannte, was gleich darauf Duménil[17]) in der That bestätigte, indem er bei einem Manne allein aus der Pneumaturie einen bis dahin nicht erkannten Diabetes mell. diagnostieirte. Nicht lange nachher berichtete Thomas,[18]) ohne die vorgenannten Beobachtungen zu kennen, von einer ähnlichen Beobachtung bei einem älteren Herrn mit Diabetes mellitus und Blasencatarrh, und endlich hat Fr. Müller ebenfalls bei einem Diabetiker Pneumaturie beobachtet und zugleich die erste Untersuchung des dabei auftretenden Gases geliefert.

Der Patient Müller's, ein 60jähriger Beamter, welcher früher keine Erkrankung des Urogenitalapparates durchgemacht und niemals Symptome von Diabetes dargeboten hat, bemerkte vor 13 oder 14 Jahren, dass sein Urin trübe und übelriechend war. Er gebrauchte deshalb verschiedene Mineralwasserkuren und dann eine electrische Behandlung der Blase. Das Einführen der dicken Electrode verursachte heftigen Reiz und in Folge davon Incontinentia vesicae.

Einige Monate später im Jahre 1884 bemerkte Patient zum ersten Mal, dass sich beim Harnlassen, besonders gegen das Ende zu, Luft durch die Harnröhre entleerte, indem der Harnstrahl mit einem gewissen Gepolter unterbrochen wurde. Diese Erscheinung wiederholte sich seitdem in unregelmässigen Zwischenräumen alle Wochen, später alle paar Tage.

Die Untersuchung der Blase im Jahre 1888 ergab einen „Restharn" von etwa 400 cm. Der Harn war trüb, von eigenthümlichem, nicht aber üblem Geruch, von blassgelber Farbe und saurer Reaction. Er enthielt Blasenepithelien, Leucocyten und sehr zahlreiche Microorganismen.

Das mehrmals mit Katheter und Gummischlauch aus der Blase entleerte und unter Wasser aufgefangene Gas, wobei eine Beimengung von atmosphärischer Luft nicht zu vermeiden war, war geruchlos, Schwefelwasserstoff war in demselben ebensowenig, wie in dem Harn nachzuweisen. Die im Laboratorium von Prof. Zuntz ausgeführte Analyse zweier verschiedener Gasportionen, einer fünf Tage lang im Eudiometer aufbewahrten, und einer frisch entleerten, ergab folgende Zusammensetzung (0^0 und 760 mm Druck):

Volumen	I. älteres Gas 13,817 ccm	II. frisches Gas 12,096 ccm
CO_2	19,80 %	9,16 %
O	0,23 „	0,00 „
H	44,25 „	57,31 „
CH_4	0,086 „	0,79 „
N	35,63 „	33,52 „

16) Ann. des maladies des organes gén.-urinaires. 1883 Mars — Mai.
17) Ebendas. Decembre.
18) l. c.

Der frisch entleerte Harn enthielt etwa 1 pCt. Traubenzucker, während es nicht gelang, in länger aufbewahrtem Harn Zucker aufzufinden.

Liess man frisch entleerten (zuckerhaltigen) Harn in vor Luftzutritt geschlossenen Gefässen (Gährungsröhrchen) mehrere Tage im Wärmeschrank stehen, so entwickelten sich Gasblasen, welche mit leichtem Knall verbrannten. Während der Gasbildung war die Reaction des Harns sauer, ja die saure Reaction schien noch zuzunehmen. Vom dritten Tage ab, wo die Gasbildung aufhörte, wurde der Harn noch trüber als vorher und nahm neutrale, dann alcalische Reaction an. Das Auftreten der ammoniacalischen Harngährung unterbrach und verhinderte die Gasbildung.

Hiernach schliesst Müller mit Recht, dass es sich um eine Gasbildung aus dem zuckerhaltigen Harn durch einen Gährungsvorgang handelte, wobei analog, wie bei der Buttersäuregährung, hauptsächlich Wasserstoff und Kohlensäure entstanden. Der Stickstoff und vielleicht auch das Sumpfgas sollen nach Müller erst durch Diffusion der Gase in der Harnblase mit den Gasen des Blutes und der Gewebe beigemengt worden sein, da gegen die Abstammung des Stickstoffs aus beigemengter atmosphärischer Luft die sehr geringe Menge bezw. Abwesenheit des Sauerstoffs spräche.

Mit der Besserung der Cystitis wurde die Gasentleerung seltener und geringer.

Ich habe denselben Patienten später noch einige Mal gesehen, nachdem ich bereits im Jahre 1886, etwa 3 Jahre vor Müller's Beobachtung, aus Anlass eines in seiner Verwandtschaft vorgekommenen Falles von Diabetes mellitus eine Probe seines Urins zur Untersuchung bekommen hatte. Dieser Urin war trübe, mit allen Zeichen einer chronischen Cystitis, doch liess sich Zucker darin nicht nachweisen, wahrscheinlich weil er bereits vergohren war. Im September des Jahres 1890, etwa 1 Jahr nach Müller's Beobachtung, erkrankte Patient, welcher in der letzten Zeit keine strenge antidiabetische Diät gebraucht hatte, mit gastrischen Erscheinungen und Fieber.

Der frisch entleerte Urin war immer stark trübe, sauer, enthielt Eiterkörper und im Filtrat eine Spur Eiweiss. Die an mehreren Harnproben im Laufe von 3 Wochen und auch nach dem Ablauf der fieberhaften Erkrankung vorgenommene Untersuchung ergab einen Zuckergehalt von 1,8—2 pCt. (durch Polarisation, und durch Gährung in Fiebig'schen Röhrchen bestimmt). Einzelne Proben des Urins entwickelten schon ohne Zusatz von Hefe in der Wärme etwas Kohlensäure, während andere diese „spontane" Gährung nicht zeigten. Das Luftpissen hatte sich in der letzten Zeit,

da die Cystitis durch fleissige Ausspülungen mit Arg. nitricum oder Borsäure-Lösung in Schranken gehalten wurde, fast ganz verloren, so dass es nicht möglich war, einen lufthaltigen Harn zu erhalten.

Einen anderen Fall von Pneumaturie habe ich ebenfalls bei einem Patienten mit Diabetes mellitus und Cystitis beobachtet. Er betrifft:

Herrn H., Fabrikbesitzer, 66 Jahre alt (aus der Praxis des Collegen Dr. H. v. Steinau-Steinrück), welcher seit 8 Jahren an Diabetes mellitus litt. Kuren in Carlsbad und strenge Diät brachten den Zuckergehalt zeitweise ganz zum Verschwinden oder hielten ihn unter 1 %. Im Beginn des Jahres 1889 machten sich Blasenbeschwerden geltend in Folge einer Cystitis und Vergrösserung der Prostata, wegen deren er eine Kur in Wildungen brauchte. Hier wurde zum ersten Mal beim Katheterisiren Abgang von Gasblasen mit dem Urin bemerkt. Ich habe dann den Patienten im Oktober und November desselben Jahres wiederholt gesehen und die Pneumaturie jedes Mal bei der in meiner Gegenwart stattfindenden Harnentleerung beobachten können. Durch Druck auf die Blase oberhalb der Symphyse konnte der Luftaustritt sehr befördert werden, so dass sich eine Menge grösserer Blasen mit lautem Geräusch durch den eingeführten Katheter entleerten. Die Cystitis wurde durch Einspritzungen von Borsäurelösung und Chloroformwasser etwas gebessert, aber nicht ganz beseitigt. Der Patient starb unter den Erscheinungen des „diabetischen Coma" am 18. November.

Der Harn war niemals übelriechend, einige Mal hatte er den Geruch nach einer gährenden Hefemischung, zeigte immer saure Reaction, war stark trübe, zuweilen in seinen letzten Portionen etwas bluthaltig. Die Trübung bestand aus Eiterkörperchen, Hefezellen und einigen wenigen Plattenepithelien. Die Hefezellen waren besonders reichlich in dem nach Hefegährung riechenden Harn. Liess man den Harn bei Zimmertemperatur oder in der Wärme stehen, so nahm die saure Reaction zu und die mikroskopische Untersuchung ergab nur noch eine dichte Hefecultur, welche das ganze Gesichtsfeld einnahm, aber nichts mehr von anderen Zellen.

Der filtrirte Urin war ganz schwach eiweisshaltig und enthielt frisch untersucht zu verschiedenen Zeiten 1,95 bis 3,3 pCt. Zucker. (Die Zuckerbestimmungen wurden stets mindestens nach zwei Methoden gemacht, nämlich durch Gährung und Polarisation, oder Gährung und Titrirung mit Fehling'scher Lösung).

Die Gasbildung des Harns habe ich vier Mal, nämlich am 18. und 31. October und am 9. und 15. November untersucht. Es wurden in Fiebig'schen Gährungsröhrchen je eine Probe (I) des natürlichen Harns ohne jeden Zusatz, eine Probe (II) mit Zusatz von Hefe und eine Probe (III) von Hefe mit Wasser allein in der Wärme stehen gelassen. In drei Untersuchungen zeigte der Harn schon ohne jeden Zusatz (Probe I) lebhafte Gährung, nur der Harn vom 9. November liess eine solche nicht erkennen. Das entwickelte Gas wurde in allen Fällen durch Kalilauge bis auf einen verschwindend kleinen

Rest vollständig absorbirt, war also Kohlensäure. Auf Zucker in Procenten des Harns, berechnet nach der Scala der Fiebig'schen Röhrchen, stellt sich das Ergebniss der drei Proben wie folgt:

	I. Harn allein	II. Harn mit Hefe	III. Hefe allein
18. October	1,0	1,0	0
31. October	1,5	2,1	0
9. November	0,0	2,8	0
15. November	0,5	2,0	0

Von dem am 18. October gewonnenen Harn wurde eine Probe auch Herrn Professor J. Zuntz zur Untersuchung übergeben, welcher die Freundlichkeit hatte, mir Folgendes darüber mitzutheilen:

„Bei Zimmertemperatur lieferte der Harn Tage lang starke Gährung und zwar ist das Gas reine Kohlensäure, nach deren Absorption durch Kalilauge minimale Mengen nicht brennbaren Gases (N) zurückbleiben."

„Der ausgegohrene Harn enthält ziemlich viel Alcohol (im Destillat), die Hefezellen sind etwas grösser, als zum Vergleich genommene Bierhefezellen, färben sich weniger intensiv mit Fuchsin und Methylenblau. Fäulniss des Urins trat auch bei sehr langem Stehen nicht ein und die Reaction blieb lange sauer."

Somit hat in diesem Fall unzweifelhaft eine alcoholische Gährung des Harnzuckers stattgefunden und das gebildete Gas war Kohlensäure. Derselbe Vorgang fand bei dem vorerwähnten Patienten in einer späteren Periode statt, nachdem früher, wie durch Fr. Müller's Untersuchung bewiesen worden, eine der Buttersäuregährung analoge Zersetzung des Zuckers mit Bildung von Wasserstoff und Kohlensäure vorhanden gewesen war. Ob die Besserung der Cystitis an dieser andersartigen Zersetzung betheiligt gewesen ist, oder was sonst die Veränderung bewirkt hat, vermag ich nicht zu entscheiden. In dem letzten Fall schien mit der allerdings nur mässigen Besserung des Blasencatarrhs in Folge der antiseptischen Ausspülungen eine Zeit lang die Neigung zu „spontaner" Gasbildung abzunehmen (s. 9. XI).

Man darf wohl annehmen, dass es auch in den anderen von Guiard, Duménil und Thomas beobachteten Fällen von Pneumaturie bei Diabetikern mit Cystitis sich um dieselben Gährungsvorgänge gehandelt hat.

Im Ganzen beträgt die Zahl dieser bisher beobachteten und bekannt gegebenen Fälle, wenn mir nicht einer oder der andere in der Litteratur niedergelegte Fall entgangen ist, noch kein Dutzend, anscheinend eine recht kleine Zahl und doch in Anbetracht dessen,

dass erst in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit auf diesen Gegenstand gelenkt worden ist, wie ich meine, hinreichend gross, um den Schluss zu gestatten, dass es sich doch um ein nicht allzu seltenes Vorkommniss handele. Wahrscheinlich findet die Zersetzung des Zuckers mit Gasbildung häufiger statt, nur ist die letztere bisher meist übersehen worden.

Es sprechen dafür verschiedene Angaben über das auffällige Verschwinden des Zuckers aus dem Urin von Diabetikern mit Cystitis. So erzählt Jul. Braun[19]) in seinem bekannten vortrefflichen Lehrbuch der Balneologie von einem 40 jährigen Mann mit allen Erscheinungen eines Diabetes mellitus und Cystitis, bei welchem der zum ersten Mal mit dem Catheter entleerte Urin keinen Zucker enthielt, wie Braun vermuthete, in Folge der Zersetzung des Zuckers durch den als Ferment wirkenden Blasenschleim. Nach wiederholten Ausspülungen der Blase liess sich sehr bald Zucker im Urin bis zu 4 pCt. nachweisen. Auf eine dieserhalb an Professor Scherer (damals in Würzburg) gerichtete Anfrage erwiderte dieser, dass er dergleichen Fälle beobachtet habe, wo bei gleichzeitigem Blasencatarrh der Zucker noch in der Blase in Milchsäure und Buttersäure umgewandelt worden.

Etwas Aehnliches berichtet Teschemacher.[20]) Auch hier konnte in dem sauren schleimigen Urin einer 60 jährigen Wittwe, bei welcher früher (auch im Fresenius'schen Laboratorium) Zucker von mindestens 6 pCt. gefunden worden war, kein Zucker aufgefunden werden. T. fügt noch zwei weitere, wahrscheinlich ebenfalls hierher gehörige Fälle an, in denen der Zucker aus dem vorher entschieden zuckerhaltig gewesenen Urin verschwunden war nach Eintritt eines Blasencatarrhs und nach Besserung des letzteren wieder auftrat. Immer war die Reaction des Urins dabei sauer.

Endlich will ich eine Angabe von R. Schmitz in seiner Abhandlung über „Cystitis als Complication von Diabetes“ nicht unerwähnt lassen, obgleich es mir zweifelhaft scheint, ob die Fälle von Pneumaturie („Gaspissen“), von welchen er spricht, hierher gehören. Er beschreibt nämlich die dritte und schlimmste Form von Cystitis der Diabetiker also:

„Sehr trüber, übelriechender, auch wohl ammoniacalisch riechender Harn, starkes milch- oder rahmartiges, am Gefäss klebendes Sediment, Reaction alcalisch, viel Schleim, noch viel mehr Eiter, sehr viel Tripelphosphate, phosphorsaurer Kalk, harnsaures Ammoniak und sonstige Ammoniakverbindungen, sowie Pilze und

---

[19]) Jul. Braun, Systematisches Lehrbuch der Balneologie. 4. Auflage, herausgegeben von B. Fromm. Berlin 1880. S. 332.

[20]) „Ueber wirkliches und scheinbares Aufhören der Zuckerausscheidung bei Diabetes mellitus.“ Deutsche med. Wochenschrift 1888 No. 11 S. 205.

Bacterien, Ansammeln von Gas innerhalb der Blase und sogenanntes Gaspissen."

Nach dieser Beschreibung handelt es sich in den von Schmitz gemeinten Fällen offenbar um die gewöhnliche ammoniacalische oder alcalische Harngährung, welche oben schon besprochen wurde und bei welchen sonst, wie dort auch schon bemerkt ist, Gaspissen jedenfalls ganz ausserordentlich selten zur Beobachtnng kommt. Keinesfalls kann es sich um diejenige Zersetzung mit Gasbildung bei Diabetikern handeln, von welcher soeben ausführlich die Rede war, da diese immer nur bei saurer, selbst stark saurer Reaction des nicht übel, namentlich nicht ammoniacalisch riechenden Harns vor sich geht. Sowohl die Buttersäuregährung, wie die Alcoholgährung des Zuckers finden nur bei saurer Reaktion statt und werden durch eintretende Alcalescenz aufgehoben.

Die Erreger auch dieser Gährungen sind ja, wie über jeden Zweifel erhaben ist, ebenfalls Microorganismen und zwar gilt das Clostridium butyricum als Erreger der Buttersäuregährung und Torula cerevisiae als derjenige der alcoholischen Gährung. Die Buttersäure- oder ihr ähnliche Gährungen können aber vermuthlich auch durch andere Microorganismen veranlasst werden. Neuerdings sind gasbildende Bacterien im menschlichen Körper nachgewiesen worden von W. Eisenlohr in dem oben (S. 323) schon erwähnten Fall von Emphysem der Harnblasenwand und von Al. Favre[21]) in dem Harn einer Frau mit Cystitis purulenta und Pyonephritis, deren Blase und Ureteren bei der Leichenöffnung sich von Gas aufgetrieben zeigten, bei welcher aber zu Lebzeiten Pneumaturie nicht beobachtet worden war. Bemerkenswerth ist, dass die von Favre aus dem Harn dieser Leiche gewonnenen und auf geeignetem Nährboden gezüchteten Bacterien ein Gasgemisch lieferten, welches in seiner Zusammensetzung eine grosse Aehnlichkeit mit dem von Fr. Müller gefundenen (s. S. 326) zeigt, nämlich auch hauptsächlich H und CO_2 sowie kleinere Mengen von CH_4 enthielt.

Ohne Zweifel sind die Gährungserreger in einem Theil der beobachteten Fälle von aussen her in die Blase gebracht und zwar mit dem Catheter, von dessen Anwendung wegen der Cystitis auch fast immer die Rede ist. Leider habe ich in den von mir beobachteten Fällen nicht feststellen und aus den Litteraturangaben mit Sicherheit nicht entnehmen können, ob jemals in den Fällen wirklicher Pneumaturie diese schon vor der Catheterisation sich gezeigt habe. Für die alcoholische, durch Hefepilze erzeugte Gährung muss wohl das Eindringen eben dieser Pilze von aussen her mit Sicherheit ange-

---

[21]) Ziegler und Nauwerck, Beiträge zur pathol. Anatomie und allg. Pathologie. Bd. III. 1888 S. 161.

nommen werden. Dass aber andere Gährung erregende und gasbildende Bacterien in den Harnwegen auftreten können, ohne direkt von aussen her eingebracht zu sein, möchte ich ebenfalls nicht bezweifeln und zwar mit Rücksicht auf analoge Vorgänge in anderen ganz geschlossenen Höhlen[22]) und auf die erwähnten Beobachtungen von dem Verschwinden des Zuckers in schleimigem, oder schleimig-eitrigem Harn von Personen, bei denen niemals bis dahin ein Catheter zur Anwendung gekommen war.

Mehr Aufklärung in dieser Beziehung dürften neue Beobachtungen bringen, welche hoffentlich nicht lange werden auf sich warten lassen, wenn die Kenntniss dieser Pneumaturie in weitere Kreise dringt.

---

[22]) Ich habe z. B. während des Feldzugs von 1870—1871 bei einem Pyämischen in der vollkommenen geschlossen eiterhaltigen Kniegelenkshöhle Gasentwickelung beobachtet, welche durch den Percussionsschall deutlich zu erkennen war und diese Beobachtung in den Verhandlungen der Deutschen Militairärztlichen Gesellschaft zu Orléans, welche sich unter B. v. Langenbeck's Vorsitz gebildet hatte (1870/71), mitgetheilt, wobei ähnliche Beobachtungen zur Sprache kamen.

H. Senator

Berlin den 16 März, 1891.

Ueber die Verschiedenheit des Pulses in den Radialarterien (pulsus differens) als ein Symptom der Stenose des linken venösen Ostium

von

Leo Popoff,

o. Professor und Director der akademischen therapeut. Klinik an der Kaiserl. militair-medic. Akademie zu St. Petersburg.



Wie bekannt, datirt die Lehre vom Puls aus dem Alterthum. Im Verlauf von Jahrhunderten wurde sie mit nicht geringem Eifer von den verschiedenen medicinischen Schulen (Herophilus 300 J. v. Ch., salernische, arabische Schule) bearbeitet; in der letzten Zeit, bei der bedeutenden Entwickelung unserer Kenntnisse im Allgemeinen, kam diese Lehre, Dank der Erfindung neuer Untersuchungsmethoden, zu einem besonderen Aufschwung, indem sie die Aufmerksamkeit der Kliniker und Physiologen auf sich zog. Es wurden nicht nur mehr oder weniger bedeutende und charakteristische Veränderungen des Pulses bei mannigfaltigen Erkrankungen beobachtet und studirt, sondern zuweilen wurden auch ganz unbedeutende Abweichungen von der Norm, die unter ganz verschiedenen Bedingungen beobachtet werden, notirt und sorgfältig verfolgt. Dessenungeachtet und trotz Allem stellt es sich heraus, dass einige die pathologischen Abweichungen des Pulses bei Herzerkrankungen betreffende Thatsachen, die überdies ihren Erscheinungen nach recht ausgesprochen sind und nicht selten vorkommen, entweder überhaupt sehr wenig studirt wurden oder sogar ganz unberücksichtigt blieben.

Zu diesen wenig studirten Thatsachen aus dem Gebiete der pathologischen Abweichungen des Pulses, oder, richtiger ausgedrückt, zu den ganz unberücksichtigten — da wir nirgends entsprechenden Andeutungen begegneten — gehört auch die in Folgendem von uns zu beschreibende.

Wie v. Ziemssen richtig in seiner letzten Arbeit[1]) bemerkt hat,

1) v. Ziemssen, Ueber den Pulsus differens und seine Bedeutung bei Erkrankungen des Aortenbogens. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 40 pag. 285.

ist die medicinische Litteratur im Allgemeinen merkwürdig arm an Arbeiten über den Pulsus differens und sogar in den umfassendsten gangbaren Lehrbüchern, die diese Frage behandeln, ist die Lehre von demselben lange nicht ausführlich genug dargestellt. Den neuesten und gründlicheren Abhandlungen über diesen Gegenstand zu Folge, gehen in dem Begriff pulsus differens folgende Arten von Erscheinungen auf: Heterotopie, Heterochronie, Heteromorphie und Heterodynamie des Pulses.[2])

Die erste Categorie von Erscheinungen, die sich hauptsächlich auf Entwickelungsfehler bezieht, gehört vorzugsweise in das Gebiet der Anatomie und interessirt die Kliniker wenig, so dass unter der Bezeichnung „pulsus differens" bei den Letzteren hauptsächlich drei Categorien von Erscheinungen — Heterochronie, Hetermorphie und Heterodynamie — figuriren. In unserer vorliegenden Mittheilung werden wir bei der weiteren Auseinandersetzung des Gegenstandes eigentlich und hauptsächlich nur die letzte Categorie von Erscheinungen, d. h. die Heterodynamie, die Differenz in der Pulsstärke an beiden Radialarterien berücksichtigen.[3])

Bezüglich der Entstehung des Pulsus differens (im klinischen Sinne) werden, wie bekannt, viele Momente angegeben, welche folgenderweise eingetheilt werden können: 1. chirurgische Verletzungen der Oberextremitäten, welche zur Bildung von Narbenretraction führen u. s. w., 2. Geschwülste der Brusthöhle, sowie der fossae supra-, infraclavicularis oder axillaris u. s. w. — Geschwülste, die einen Druck auf diejenigen arteriellen Stämme ausüben, von denen die Radialarterien ausgehen, oder auf die Radialarterien selbst, 3. aneurysmatische Erweiterungen der Aorta, der Aa. anonyma, subclavia, axillaris, brachialis oder radialis, 4. Embolieen und Thromben in einer von diesen Arterien, 5. arteriosclerotische Veränderungen in denselben, 6. syphilitische Zustände derselben, 7. sehr grosse pleuritische Exsudate in irgend einer Brusthälfte oder Pneumothorax, 8. lokale oder einseitige vasomotorische Einflüsse, 9. lokale oder einseitige Entzündungsprocesse.

Von den eben angeführten Verhältnissen lenkten namentlich Aneurysmen der Aorta und Arteriosclerose die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich, als solche Ursachen, die besonders oft beobachtet

---

[2]) Vgl. Ozanam, La circulation et le pouls. Paris 1886.

[3]) Heteromorphie wird in der Regel zusammen mit Heterochronie oder Heterodynamie beobachtet, und scheint kaum je selbstständig vorzukommen. In Folge dessen ist auch in den Fällen, auf die sich vorliegende Mittheilung bezieht, mit der Heterodynamie bis zu einem gewissen Grade auch Heteromorphie verknüpft, aber in der Mehrzahl solcher Fälle ist die letztere viel zu wenig ausgesprochen, und deswegen bildet sie hier auch keinen Gegenstand der Erörterung.

werden und praktische Bedeutung haben; deswegen eben beschäftigt sich die neueste Litteratur des Pulsus differens hauptsächlich mit diesen.

Ungeachtet der grossen Reihe der oben angeführten Momente, die als Ursachen für die Entstehung des Pulsus differens gelten und die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich lenkten, begegneten wir nirgends einem Hinweis, dass eine Erkrankung des Herzens als solchen, und zwar an seinen Klappen oder Ostien, die Entstehung des Pulsus differens bedingen könne.

Zahlreiche Beobachtungen aber, die wir während einer fast zehnjährigen Leitung der Klinik in Warschau zu machen Gelegenheit hatten, und die durch das Material der akademischen therapeutischen Klinik auch in St. Petersburg nachher bestätigt wurden, zeigten, dass der Pulsus differens auch bei einigen Arten von Herzfehlern vorkommen kann, indem er ein Symptom einer bestimmten Erkrankung darstellt.

Wir beobachteten nämlich nicht selten den Pulsus differens in den Radialarterien bei gestörter Compensation der Herzthätigkeit, namentlich bei einem bestimmten Herzfehler, nämlich der Verengerung des linken venösen Ostium, combinirt mit Incontinenz der Mitralklappe, was wir nicht selten auch unseren Zuhörern zu demonstriren Gelegenheit hatten.

Das Phaenomen des differenten Pulses in den Radialarterien, unter den angeführten Bedingungen beobachtet, besteht nämlich darin, dass der Puls in der linken Radialarterie entweder viel schwächer als derjenige in der rechten Radialarterie erscheint, oder er wird überhaupt daselbst nicht gefühlt, wogegen er in der rechten Radialarterie nicht nur gefühlt, sondern auch gut gezählt werden kann.

Diese Differenz des Pulses in den Radialarterien beobachteten wir namentlich bei höheren Graden gestörter Herzthätigkeit, sowohl bei einem bereits eine gewisse Zeit existirenden Herzfehler, als auch namentlich in Fällen einer frischeren Entwickelung des genannten Herzfehlers (Incontinenz der Mitralis mit Stenose des linken venösen Ostium), wenn diese Störungen, mehr oder weniger rasch entstanden, gleichzeitig Bedingungen für die Entwickelung einer sehr starken Frequenz und Unregelmässigkeit der Herzcontractionen schaffen, wenn der Puls überhaupt sehr klein und arythmetrisch wird und die Herzvergrösserung, namentlich diejenige des linken Vorhofes, ihr Maximum erreicht, wobei die obere Grenze der Herzdämpfung an der 2. Rippe oder sogar am 1. Intercostalraum beginnen kann.

Bei solchen Störungen der Herzthätigkeit, die mit einer bedeutenden Schwäche und starken Frequenz der Herzcontractionen, mit einem frequenten und und sehr kleinen, weichen Puls einhergehen,

erscheint die Aufnahme von sphygmographischen Pulscurven an der Radialis, wie selbstverständlich, oft sehr schwierig, nicht selten sogar ganz unmöglich, und nur die Hand des Beobachters kann bei unmittelbarem Fühlen mittelst des Tastsinnes den Unterschied in der Stärke der Pulswelle bemerken und herausfinden, welcher an den Radialarterien der einen und der anderen Seite beobachtet wird, d. h. eine grössere Elevation und eine grössere Pulsstärke in der rechten Radialis, und eine geringere Elevation und geringere Pulsstärke in der linken Radialis; während in der rechten Radialis die Pulswelle noch ziemlich gut gefühlt und sogar gezählt werden kann, ist dieselbe an der linken Radialis nicht nur nicht zu zählen, sondern sehr schlecht oder überhaupt nicht zu fühlen. In einigen Fällen aber konnte man auch sphygmographisch die Pulsdifferenz in der rechten und linken Radialis constatiren, wie die nachstehenden Curven zeigen.

Fig. 1.



Pulscurve der a. radialis sin. von einem 43-jährigen Mann. Stenosis ostii venosi sin. cum incontinentia valv. mitralis zur Zeit der Compensationsstörung. Der Fall endete tödlich und wurde obducirt.[4])

Fig. 2.



Pulscurve der rechten a. radialis, die von derselben Person stammt und die zur selben Zeit wie die vorstehende Pulscurve (Fig. 1) aufgenommen wurde.

Fig. 3.



Pulscurve der linken Radialarterie von einer 40-jährigen Frau. Stenosis ostii venosi sin. cum incontinentia valv. mitralis. Compensationsstörung.

Fig. 4.



Pulscurve der rechten Radialarterie, die von derselben Person stammt und die zur selben Zeit wie die vorstehende Pulscurve (Fig. 3) aufgenommen wurde.

[4]) Bei der Obduction wurden keine anderen Momente, welche auf die Pulsdifferenz in der rechten und linken Radialis Einfluss haben konnten, ausser dem hier angegebenen, gefunden. Arteriosclerose war nur in ganz geringem Grade in der Aorta vorhanden.

Die sphygmographische Aufnahme des Pulses gelang in den Fällen, in denen die Störung der Herzthätigkeit bei dem genannten Herzfehler ihr Maximum noch nicht erreichte, oder, wo sie nach der Störung in einen mehr normalen Zustand überzugehen begann.

Mit der Verbesserung der Herzthätigkeit, wobei die Frequenz der Herzcontractionen bedeutend zurückgeht, die Stärke der letzteren zunimmt, der Rhythmus regelmässiger wird und die Dimensionen des Herzens, namentlich diejenigen des linken Vorhofs, abnehmen, wird die Differenz in der Pulsstärke der rechten und linken Radialarterien allmählich geringer, um endlich ganz unmerklich zu werden.

Dass wir in unseren Beobachtungen wirklich mit der genannten Erkrankung des Herzens zu thun hatten und nicht etwa mit irgend einer anderen Affection desselben, — abgesehen von Fällen, wo die Diagnose auf Grund von allen bekannten, sehr deutlich und scharf ausgesprochenen klinischen Symptomen, die die genannte Erkrankung charakterisiren und die dieselbe auf eine vollkommen positive Basis stellen, wovon hier näher zu sprechen wir für überflüssig halten, gestellt wurde, — so konnten wir uns davon auch auf anatomischem Wege überzeugen, auf dem Sectionstische, in denjenigen Fällen, welche lethal endeten, und deren wir drei hatten. Bei dieser Gelegenheit konnten wir uns von dem wichtigen Umstand überzeugen, dass die Erscheinung auch bei solchen Personen anzutreffen war, bei denen man keine Spur eines arteriosclerotischen Processes (ein 18 jähriges Mädchen, welches nacher an Variola verstarb — ein Fall aus der Warschauer Klinik), oder irgend welcher anderer Erkrankungen, welche ihrerseits einen Einfluss auf die Entstehung der genannten Erscheinung ausüben konnten, ausfindig zu machen im Stande war. Uebrigens spricht auch die oben angegebene Mutabilität der Erscheinung gleichfalls ganz entschieden dagegen.

Was ist nun die Ursache der uns interessirenden Abweichung, und welche Bedingungen sind es, die als Grundlage für die Entstehung derselben bei der genannten Herzerkrankung dienen?

Der oben angedeutete Charakter der uns beschäftigenden Erscheinung — ihr Entstehen und Verschwinden unter bestimmten Bedingungen, ihre ausgesprochene Mutabilität, die mit den Veränderungen in der Stärke und dem Charakter der Herzthätigkeit in Zusammenhang steht, — zwingt uns, auch die Gründe für die Entstehung dieser Erscheinung in irgend welchen veränderlichen, und nicht etwa beständigen Momenten zu suchen.

Wenn wir den Gang der in diesem Falle beobachteten Erscheinungen und die Wechselbeziehungen der verschiedenen, bei dem Entstehen des Phänomens hervortretenden Momente näher betrachten, so müssen wir in erster Reihe bei einigen rein anatomischen Ver-

hältnissen einen Augenblick verweilen, welche sowohl im Herzen selbst, als auch in den aus ihm entspringenden Gefässen dabei Platz greifen, und welche unmittelbar, auf rein mechanischem Wege, auf die der Circulation vorstehenden Nachbarorgane, besonders auf den Arcus aortae und die aus ihm entspringenden Gefässe der linken Seite, speciell auf die linke Subclavia, Einfluss haben können.

Und in der That, was beobachten wir bei Stenose des linken venösen Ostiums und bei hochgradiger Compensationsstörung während des Bestehens dieses Herzfehlers? In erster Reihe, was in diesem Falle eine überaus grosse Bedeutung hat, steht die starke Blutanhäufung im linken Vorhofe und die Vergrösserung seiner Dimensionen. Die Dilatation und die Vergrösserung des linken Vorhofes erreichen bekanntlich in diesen Fällen die stärksten Grade, indem sie die Norm zuweilen um das Doppelte, und noch mehr überschreiten. Dabei breitet sich die Vergrösserung hauptsächlich nach oben, hinten und aussen aus, d. h. in der Richtung, wo sich derjenige Theil des Aortenbogens, welcher nach hinten und unten umbiegt, mit den aus ihm entspringenden linken Aa. carotis und speciell subclavia befindet; von diesen entspringt die letztere aus demjenigen Theile des Aortenbogens, welcher hauptsächlich den äusseren Abschnitten des linken Vorhofes, d. h. seiner in diesem Falle stark vergrösserten Auricula, entspricht. Zu den vergrösserten Dimensionen des linken Vorhofes gesellt sich dabei eine bedeutende Erweiterung des allgemeinen Stammes der Lungenarterie und seiner Hauptäste hinzu, die auch mit Blut überfüllt sind. Der Hauptstamm der Lungenarterie liegt, wie bekannt, mit seinem bedeutenden Theile vor dem linken Vorhof und erscheint von dem letzteren, namentlich von seinem Herzohr, wie umgriffen; bei seiner Erweiterung schiebt er das Herzohr nach hinten, oben und aussen. Bei seiner Theilung giebt er einen rechten Ast ab, der unter dem Aortenbogen hinwegzieht, was ja unter diesen Verhältnissen nicht ohne Einfluss auf die Füllung des letzteren bleiben kann, und einen linken, der mit seinem grössten Theile über dem linken Vorhof zu liegen kommt; bei Vergrösserung des letzteren wird der Pulmonalast von ihm nach oben in der Richtung zur Aorta und zwar zu derjenigen Stelle derselben gehoben, wo die linke Subclavia entspringt (vergl. die unten beigefügten Zeichnungen und Henle, Handbuch der Gefässlehre, 1876, pag. 2, wo eine treffliche Abbildung des Herzens und der grossen Gefässe zu finden ist). Dabei muss in Betracht gezogen werden, dass sowohl die Pulmonalarterie wie ihre Aeste auch an und für sich bei dem genannten Herzfehler günstige Momente für eine bedeutende Blutüberfüllung und Dilatation derselben enthalten, als auch die Pulmonalvenen, die ihr Blut in den linken Vorhof ergiessen, in diesem Falle mit Blut

überfüllt und erweitert erscheinen, indem sie sich mit den vergrösserten Dimensionen des Vorhofes selbst scheinbar summiren. Dabei sehen wir davon ab, dass eine Dilatation und Vergrösserung des rechten Herzens, welche mit ihrem bedeutendsten Theile sich gleichfalls in der linken Brustraumhälfte befinden, ihren Einfluss auch in derselben Richtung ausüben. Alles oben Angeführte aber zwingt uns, den Schluss zu ziehen, dass bei Stenose des linken venösen Ostium, combinirt mit Incontinenz der Mitralklappe, bei Eintritt einer mehr oder weniger hochgradigen Compensationsstörung, Bedingungen rein mechanischer Natur, Dank der anatomischen Lage der der Störung unterliegenden Theile, nämlich Vergrösserung ihrer Dimensionen durch das stockende und sich anhäufende Blut, geschaffen werden, welche im oberen Theile der linken Brusthälfte einen positiven Druck, der weit über die Norm reicht, bedingen. Dieser Druck geht dann namentlich in der Richtung zu jenem Theile des Aortenbogens, aus dem die linken grossen Gefässe, und im Speciellen die Subclavia, entspringen, und die Folge davon ist der kleinere Puls (der Grösse nach) in der linken Radialis, im Vergleich mit der rechten. Der Umstand, dass eine merkbarere Differenz des Pulses gerade von Seiten der Aa. subclaviae und ihrer Aeste (artt. radiales), und nicht in den Carotiden und ihren Aesten beiderseits zum Vorschein kommt,[5]) kann dafür sprechen, dass unter den genannten Bedingungen derjenige Abschnitt des Aortenbogens dem grösseren Drucke ausgesetzt wird, aus dem eben die linke Subclavia entspringt. Aus der oben erörterten anatomischen Lage der Theile ist dies auch verständlich, da der linke Vorhof und namentlich das sich unter den gegebenen Bedingungen vergrössernde linke Herzohr mit den dilatirten und den in ihren Dimensionen bedeutend vergrösserten Lungengefässen ihrer Lage nach hauptsächlich jenem Theile des Aortenbogens entsprechen werden, aus dem die linke Subclavia hervorgeht, wie es sehr deutlich auf den entsprechenden Zeichnungen in den Handbüchern, die den uns interessirenden Gegenstand behandeln (z. B. Henle, loc. cit., Ph. Sappey, Traité d'Anatomie descriptive 1869, II. p. 563 etc., in den Atlanten von Heitzmann, Pirogoff u. A.), zu sehen ist, wo die Beziehungen dieser Theile sowohl, als auch die anderen oben angeführten Momente in ihren anatomischen Wechselbeziehungen sehr anschaulich dargestellt sind.[6])

[5]) Obwohl man eine Pulsdifferenz, den Radialarterien analog, auch in den Carotiden zuweilen constatiren konnte, erschien dieselbe doch verhältnissmässig sehr selten und war so unbedeutend, dass man dieser Erscheinung irgend welche positive Bedeutung nicht zuschreiben kann.

[6]) Um die Sache etwas verständlicher zu machen, erlauben wir uns, zwei Zeichnungen aus dem Lehrbuche der Anatomie von A. Pansch, wo das Herz in seinem

Wenn nun die obengenannten Bedingungen das wesentlichste Element für die Entstehung des Pulsus differens bei der von uns angegebenen Herzaffection darstellen, so dürfen andererseits auch andere Hülfsmomente nicht von der Hand gewiesen werden, welche zum Zustandekommen des uns interessirenden Phänomens unter den besagten Verhältnissen beitragen. Diese Momente beziehen sich theils auf das Gefäss selbst, in dem das Phänomen beobachtet wird (art. radialis), theils aber auf den Zustand und die Thätigkeit des Herzens unter diesen Bedingungen und der davon abhängenden Füllung der arteriellen Gefässbahn; endlich können sie durch das Allgemeinbefinden des Kranken selbst, durch sein Alter und den damit einhergehenden Zustand, namentlich seines Gefässapparates bedingt sein.

Was nun den Einfluss seitens der Herzthätigkeit betrifft, so wurde bei der Auseinandersetzung der Hauptbedingungen für die Entstehung des genannten Phänomens bereits Vieles hervorgehoben. Wir müssen nur noch hinzufügen, dass die oben angegebenen Bedingungen für die abnormen Druckverhältnisse, welche unserer Meinung nach auf die Entstehung des Pulsus differens im Sinne einer Verminderung

Verhalten zu den grossen Gefässen anschaulich dargestellt ist, Fig. 5 u. 6, hier anzuführen.

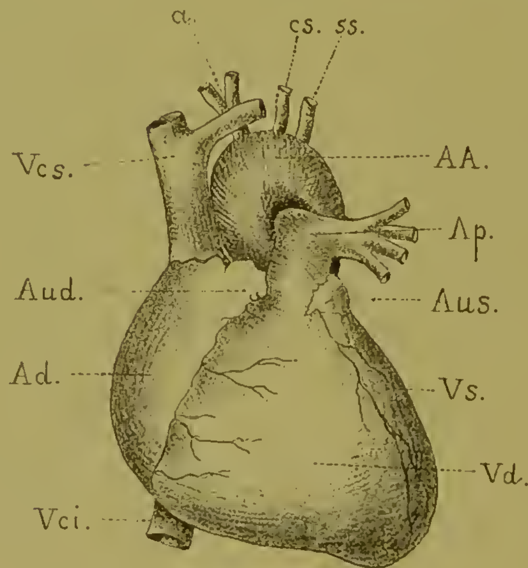


Fig. 5.
Das Herz (einer gefrorenen Leiche) in seiner natürlichen Lage, von vorn.
AA. Arcus aortae. *Ap.* Arter. pulmonalis. *Aus.* Auricula sinistra. *Vs.* Ventriculus sinister. *Vd.* Ventriculus dexter. *Vci.* Vena cava infer. *Ad.* Atrium dextrum. *Aud.* Auricula dextra. *Vcs.* Vena cava superior. *a.* truncus anonymus. *cs.* Carotis sinistra. *ss.* Subclavia sinistra.

der Pulsstärke in der linken Radialis Einfluss haben und welche in Folge einer Stagnation, Ueberfüllung mit Blut und Vergrösserung, vorzugsweise des linken Vorhofes und der mit ihm zusammenhängenden grossen Gefässe eintreten, ihre eigentliche reelle Bedeutung unter Anderem deswegen erhalten, weil wegen des vorliegenden Herzfehlers und der Compensationsstörung sich in den linken Ventrikel ein verhältnissmässig geringes Blutquantum ergiesst, bei schwachen, häufigen und unregelmässigen Contractionen des letzteren jedoch das Quantum des in die Aorta tretenden Blutes bei jeder Herzcontraction immer ungenügender wird. Die schwache und unregelmässige Herzthätigkeit, welche eine geringe Füllung des Hauptstammes der Körperschlagadern bedingt, begünstigt die Wirkung der oben angeführten Momente und das Hervortreten unseres Phänomens, welches in anderen Fällen, in denen die Herzthätigkeit sich ziemlich günstig gestaltet, oder wenn nach vorübergegangener Compensatiousstörung die Herzthätigkeit sich hebt und die Aorta bedeutend mehr Blut und unter höherem Druck erhält, gar nicht zum Vorschein kommt; dabei hört das oben angegebene Hauptmoment, d. h. die Erweiterung des linken Vorhofes mit den mit ihm in Zusammenhang stehenden grossen

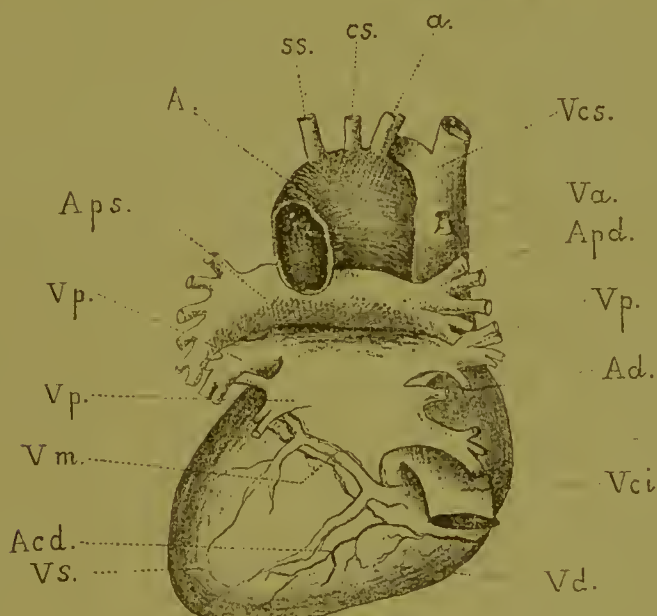


Fig. 6.

Dasselbe Herz, wie Fig. 5, von hinten.

A. Aorta. *ss.* art. Subclavia sin. *cs.* art. carotis sin. *a.* truncus anonymi. *Vcs.* vena cava sup. *Va.* vena azygos. *Apd.* art. pulm. dextra. *Vp.* venae pulmon. *Ad.* atrium dextr. *Vci.* vena cava infer. *Vd.* ventric. dexter. *Vs.* ventr. sin. *Acd.* art. coronar. cordis dextra. *Vm.* vena magna cordis. *Aps.* art. pulmonal. sinistra.

Gefässen, auf, seinen Einfluss in solch' einem Maasse auszuüben, dass er in mehr oder weniger merklicher Weise die Füllung mit Blut der sich links von der Aorta abzweigenden Gefässe und namentlich der a. subclavia beeinflussen könnte. Unter den letzten Bedingungen übrigens, d. h. bei einer regelmässigeren Herzthätigkeit, abgesehen von dem in Betreff der Stärke der Herzcontractionen und der besseren Blutfüllung der Aorta Gesagten, wird die Blutfüllung und die Dilatation des linken Vorhofs und der Lungengefässe eben in Folge der regelmässigen Herzthätigkeit, gleichfalls weniger bedeutend, und somit wird das Hauptmoment, welches einen Druck auf die links von der Aorta entspringenden Gefässe bedingt, schwächer oder verschwindet sogar ganz.

Ausser den genannten spielen in der Entwickelung des geschilderten Symptomes bei dem bezeichneten Herzfehler auch noch einige andere Momente mit, die sich auf den allgemeinen Zustand des Organismus beziehen, mit welchem Zustand ein bestimmtes Verhalten des Gefässapparates überhaupt und namentlich die Lage des Herzens in Zusammenhang steht. Hierher gehört nämlich hauptsächlich das Alter der Kranken. Das Auftreten des Pulsus differens scheint in der Jugend und den mittleren Lebensjahren am meisten begünstigt zu sein, wogegen das vorgerückte Alter seinen Einfluss in ganz entgegengesetzter Richtung ausübt. Dieser Einfluss des Alters wird verständlich, wenn wir uns erinnern, dass bei jungen Personen das Herz höher gelegen ist, als bei älteren und bei Greisen. Bei den letzteren rückt es bekanntlich gewöhnlich etwas tiefer, theilweise in Folge des Verlustes der Elasticität und der Verlängerung der grossen Gefässe, theilweise in Folge einer Hypertrophie des Herzens selbst. Wenn die letztere einen mehr oder weniger bedeutenden Grad erreicht (wie es bei Herzfehlern, Nephritis u. s. w. beobachtet wird), so rückt in solchen Fällen das Herz nicht nur tiefer, sondern nimmt im Vergleich mit der Norm auch eine mehr horizontale Lage ein. Daher ist auch verständlich, warum das von uns geschilderte Phänomen der Pulsdifferenz in der rechten und linken Radialis hauptsächlich bei jüngeren und nicht bei älteren Personen beobachtet wird, wenn man sich in Bezug auf die Erklärung der Erscheinung auf den oben bezeichneten Standpunkt stellt. Und in Wirklichkeit entsprechen die Thatsachen vollkommen der von uns oben gelieferten Erklärung, da wir das Symptom gewöhnlich bei jugendlichen Individuen und zuweilen bei älteren Personen, die im Alter von 30 bis 40 Jahren standen, zu sehen Gelegenheit hatten, bei Personen in vorgerückterem Alter begegneten wir aber bei dem bezeichneten Herzfehler demselben nicht. So hatten wir zwei Greise (über 50 Jahre alt) mit dem genannten Herzfehler und einer hochgradigen Compensations-

störung (ein Fall endete lethal), aber das geschilderte Phänomen beobachteten wir bei ihnen nicht.

Von allgemeinen Bedingungen, die das Hervortreten der geschilderten Erscheinung begünstigen, könnte man noch den Einfluss des Geschlechtes notiren. Nämlich der grösste Theil der Fälle, in denen wir das Phaenomen beobachteten, kam auf Personen weiblichen Geschlechts. Aber dieses Vorkommniss hängt offenbar mit der Thatsache zusammen, dass von dem bezeichneten Herzfehler, wie bekannt, viel häufiger das weibliche Geschlecht als das männliche heimgesucht wird, und es kann daher kaum anders erklärt werden.

Endlich müsste man bei Betrachtung der Entstehung des geschilderten Phänomens noch ein Hülfsmoment in Erwägung ziehen, welches unter den gegebenen Umständen vielleicht ebenfalls das Hervortreten desselben begünstigt. Das sind nämlich einige Eigenthümlichkeiten im Verlauf und in der Länge der rechten und linken Radialis. Einige Autoren geben auch an, dass die Länge resp. die Entfernung vom Herzen bei der linken Radialis diejenige bei der rechten übertrifft. Beaunis[7]) zeigte nämlich, dass der Puls in der linken Radialis im normalen Zustande um 0,015—0,035 Secunden später eintritt und schrieb dies dem Umstande zu, dass dieses Gefäss einen etwas längeren Weg zurückzulegen hat als die rechte Radialis. Ozanam[8]) constatirte ebenfalls diese Verspätung des linken Radialpulses und gab dieselbe Erklärung dafür. Tripier[9]) fand die gleiche Erscheinung bei Insufficienz der Aortenklappen, obwohl er die Entstehung derselben für eine Folge dieses Herzfehlers erklärte, was übrigens kaum richtig ist, da die Pulsverlangsamung in der linken Radialis auch unter normalen Verhältnissen beobachtet wird, wie die eben angeführten Angaben von Beaunis und Ozanam beweisen.

Natürlich, wenn der Weg, den die Blutsäule in einer Radialarterie zurückzulegen hat, bis zu einem und demselben Punkt länger ist, als der entsprechende Weg in der anderen, so ist es allerdings möglich, dass die Stärke des Pulses gerade an diesem Punkt der Arterie, welche bis zu dieser Stelle länger erscheint, geringer sein wird, als die Stärke des Pulses an der gleichen Stelle der anderen entsprechenden Arterie, aber es bleibt immerhin eine offene Frage, ob ein Schluss in Betreff der Länge eines Gefässes auf Grund einer Verspätung des Pulses in demselben im Vergleich mit dem

---

7) Beaunis, Rétard du pouls sur la systole cardiaque. Différence entre le côté gauche et le droit. Rev. méd. de l'Est, No. 23, 1879. Citirt nach Ozanam, op. c., pag. 963.

8) l. c.

9) s. Ozanam, l. c.

anderen gleichnamigen Gefäss gestattet ist. Es unterliegt keinem Zweifel, dass, abgesehen von der Länge, hier auch noch andere Momente von Bedeutung sein können.

Ohne der Längendifferenz beider Radialarterien ihre Bedeutung absprechen zu wollen, da wir dafür keine positiven Facta besitzen, können wir nicht umhin, hier auf eine klare, anschauliche und, wie es scheint, einem Zweifel kaum unterliegende Thatsache hinzuweisen, welche einen Einfluss sowohl in Bezug auf die Verspätung des Pulses, als auch in Bezug auf seine Stärke in der Radialis haben kann, nämlich auf den spitzen Winkel, den die linke Subclavia bildet, nachdem sie, aus der Aorta entsprungen und etwas in die Höhe gestiegen nach unten und aussen umbiegt, um unter das Schlüsselbein zu gelangen, — spitzer im Vergleich mit jenem Winkel, den die rechte Subclavia nach ihrem Ursprunge aus dem Truncus anonymus und nach einem ähnlichen Verlauf nach unten in der Richtung zum rechten Schlüsselbein bildet, welcher letztere im Verhältniss bedeutend stumpfer erscheint.[10]) Dieser Umstand, d. h. die stärkere Biegung des einen Gefässes im Vergleich mit dem anderen, kann nicht ohne einen bestimmenden Einfluss auf die Füllung und die Blutcirculation in den genannten Gefässen bleiben. Wenn dieses Moment im normalen Zustand nicht so stark ausgesprochen ist, als dass es den Pulsus differens (im Sinne seiner Stärke) in den Radialarterien klar und scharf hervortreten lassen würde, so kann derselbe Umstand unter den oben angegebenen Bedingungen der Compensationsstörung bei der uns interessirenden Herzaffection als sehr begünstigend für das Auftreten des von uns geschilderten Phänomens erscheinen. Um sich von dem Gesagten noch mehr zu überzeugen, muss man sich nur an die allbekannte Thatsache erinnern, wie sehr sich die Pulsstärke ändert, wenn man den Arm im Ellenbogengelenke unter einem mehr oder weniger spitzen Winkel flectirt. Je spitzer der Flexionswinkel im Ellenbogengelenk wird, desto kleiner fällt die Pulsstärke in der entsprechenden Radialarterie aus.

Ausser den oben angegebenen und näher besprochenen Momenten, welche man für die Erklärung des geschilderten Phänomens heranziehen konnte, muss hier noch die Frage nach den vasomotorischen Einflüssen erörtert werden, welch' letztere bekanntlich auch zuweilen entweder auf reflectorischem Wege oder durch direkte Reizung des vasamotorischen Apparates (seiner peripherischen oder centralen Theile) eine bestimmte Differenz des Pulses der Radialarterien, analog der von uns beschriebenen, hervorrufen können. Der vorübergehende

[10]) Dies ist sehr anschaulich auf den anatomischen Zeichnungen in den entsprechenden Handbüchern zu sehen, obwohl eine genauere Untersuchung dieses Verhältnisses, zweifellos sehr erwünscht, der Zukunft überlassen bleiben muss.

Charakter der von uns geschilderten Erscheinung, welche nur unter den ganz bestimmten, oben angegebenen Bedingungen auftritt und verschwindet, und die Abwesenheit irgend welcher klarer, ganz bestimmter und gut wahrnehmbarer Einflüsse, welche einen lokalen vasomotorischen Effect, dem von uns geschilderten Phänomen gleich, hervorbringen könnten, zwingt uns, über die Bedeutung dieses Momentes als einem der Entstehungsgründe unseres Symptomes uns negativ zu äussern und, auf Grund der Existenz der anderen oben angegebenen Thatsachen, welche deutlicher und schärfer hervortreten, gerade diesen letzteren eine wirkliche Bedeutung für die Entstehung des Pulsus differens zuzuschreiben.

Das in dieser Mittheilung behandelte Auftreten des Pulsus differens unter bestimmten Bedingungen bei Stenose des linken venösen Ostium (combinirt mit einer Incontinenz der Mitralklappe) ist nicht nur an und für sich wichtig, als ein Symptom, welches die genannte Herzaffection während einer bestimmten Periode ihres Bestehens charakterisirt, sondern auch deswegen, weil deren Kenntniss in bestimmten Fällen vor einer Verwechselung der genannten Affection mit anderen Erkrankungen des Gefässapparates — namentlich mit Aortenaneurysmen — sowie auch vor anderen diagnostischen Fehlern schützen und einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlung des Kranken und dadurch vielleicht auch auf den nicht selten von der Behandlung abhängenden Ausgang der Erkrankung ausüben kann.

Professor Dr. Leo Popoff

St. Petersburg.

17/III 91.

Ueber den gegenseitigen Antagonismus von Giften und Heilmitteln und die combinirte Wirkung gegenseitig antagonistischer Mittel.

Nach Versuchen am isolirten Froschherzen

von

Prof. B. J. Stokvis

in Amsterdam.

Herrn Geheimrath Prof. Dr. Rudolf Virchow.

Hochgeehrter Meister!

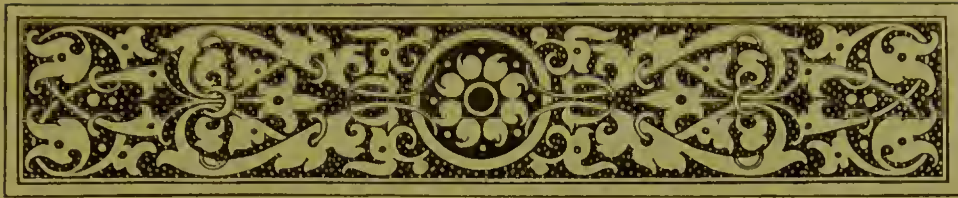
„Ich besitze zwei Fehler, derer ich mich mit Freuden bewusst bin, nämlich den, auch die alten Aerzte für wackere Beobachter zu halten, und den noch vielleicht grösseren, an Therapie zu glauben“ — so schrieben Sie vor ungefähr vierzig Jahren im Vorwort des von Ihnen redigirten Handbuchs der speciellen Pathologie und Therapie. Fehler oder Tugenden, Ihre Schüler priesen und preisen um die Wette diese herrlichen Eigenschaften, welche allen Ihren wissenschaftlichen Bestrebungen ein ganz eigenes Gepräge geben. Und wenn ich Sie, an diesem Ihren Ehrentage, noch einmal wegen dieser schönen Fehler zu rühmen wage, so geschieht dies nur, weil bei der Abfassung der kleinen Arbeit, welche ich Sie bitte, als ein Zeichen meiner tiefsten Verehrung und unwandelbaren Hochachtung annehmen zu wollen, die Richtigkeit Ihrer aus diesen schönen Fehlern hervorgehenden Anschauungen mir stets klar vor dem Geiste stand.

Einstimmig gelobt und bewundert von allen Denjenigen, welche die Umgestaltung der Medicin zu einem Zweige der Naturwissenschaft unter dem Einfluss Ihrer vielseitigen, fruchtbaren, zielbewussten und bahnbrechenden Leistungen dankbar begrüssen, gehören Sie, hochgeehrter Meister, zu den selt-

sam Beglückten, welche von Allen gerühmt werden, und von welchen Jeder etwas Anderes zu rühmen weiss. Heute ertönt denn auch aus allen Ländern, welche die wissenschaftliche Medicin hochhalten, nur ein einziger Wunsch: der Wunsch, dass Sie noch lange an der stetigen, immer vorwärts schreitenden Entwickelung der wissenschaftlichen Medicin Freude finden mögen, der Wunsch, dass sich die medicinische Wissenschaft noch lange Ihres Besitzes, Ihrer fabelhaften, unerschöpflichen Arbeitskraft und der Fehler, welcher Sie sich sich mit Freuden bewusst sind, erfreuen möge!

B. J. Stokvis.

Amsterdam.



I.

Zu wiederholten Malen ist der gegenseitige oder doppelseitige Antagonismus von Giften und Heilmitteln der Gegenstand eingehender Untersuchungen und Betrachtungen gewesen. Dennoch scheint mir ein endgültiger Schluss nicht gewonnen, und bis jetzt die Frage nicht erledigt, ob es denn wirklich Gifte giebt, welche einander so antagonistisch gegenüberstehen, dass das erste die Wirkung des zweiten, das zweite die Wirkung des ersten aufzuheben vermag, oder, um mich richtiger auszudrücken, da ja Alles schliesslich von der Einrichtung der lebenden Zelle abhängt, ob denn wirklich Organe oder Organelemente auf zwei nach einander mit ihnen in Berührung kommende giftige Substanzen in diametral entgegengesetzter Weise antworten können, sodass unter dem Einfluss der einen Substanz das entgegengesetzte Resultat entsteht, wie unter dem Einfluss der anderen, und dieser Gegensatz jedesmal unzweideutig hervortritt, gleichviel, mit welcher der beiden Substanzen das Organelement zuerst in Berührung gekommen sein mag.

Diese theoretisch und praktisch bedeutungsvolle Frage kann meines Erachtens nur auf eine Weise gelöst werden. Nur das Studium der Reaction isolirter überlebender Organe auf verschiedene chemische Substanzen kann die gewünschte Aufklärung geben. Denn die Deutung der an einem ganzen Organismus erhaltenen Resultate ist meistens zu schwierig und lässt fast immer der Willkür zu viel Raum, um zuverlässige Schlüsse zu erlauben. Es scheinen mir des-

halb Brunton und Cash[1]) das Richtige getroffen zu haben, als sie am isolirten Froschmuskel Versuche über gegenseitigen Antagonismus anstellten. Aus ihren höchst interessanten Versuchen geht das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Säuren und Alkalien für den Froschmuskel mit Bestimmtheit hervor, denn es erlangte jedesmal der durch Säure gelähmte Muskel unter dem Einfluss von Alkalien seine Erregbarkeit wieder, und der durch Alkalien erregbar gemachte und sich contrahirende Muskel wurde jedesmal durch Säuren gelähmt. Wenn nun auch diese Versuche, ebenso gut wie die allbekannten Thatsachen, dass die verschiedenen Organe und Organelemente, welche durch kohlensäurehaltiges Blut ihre Function einbüssen, dieselbe durch sauerstoffhaltiges Blut wieder bekommen, die Existenz eines gegenseitigen Antagonismus ganz ausser Frage stellen, so schien es mir dennoch wichtig, mit Bezug auf bestimmte Gifte und Heilmittel einerseits, und mit Bezug auf bestimmte Organe andererseits mehr Thatsachen über diesen interessanten Gegenstand zu ermitteln.

Ich bediente mich dazu des isolirten, frei in einer Kochsalzlösung (0,6 pCt.) pulsirenden, und mit verdünntem Rindsblut stetig genährten Froschherzens, welches ich an einem modificirten Williamschen Apparat befestigte, dessen nähere Beschreibung im Donders-Fest-Band zu finden ist.[2]) Hier sei nur so viel erwähnt, dass die Volum-Veränderungen des Herzens mit grösster Leichtigkeit registrirt, dass die Intensität jeder Contraction jedesmal an der aufgeworfenen Blutsäule in Millimetern gemessen, und dass jeden Augenblick nach Willkür zu der Innenfläche des Herzens entweder normales Blut oder vergiftetes Blut zugelassen werden konnte. Die chemischen Substanzen, welche ich wählte, gehörten einerseits der Digitalis-Gruppe, andererseits der Muscarin- oder Chinin-Gruppe an.

Die am isolirten Froschherzen unter dem Einfluss des Digitalis sich ergebenden functionellen Veränderungen, zusammengehalten mit denjenigen, welche sich unter dem Einfluss des Muscarins offenbaren, geben schon zu der Vermuthung Raum, dass ein richtiger Antagonismus zwischen diesen beiden Substanzen existiren dürfte. Mässige Mengen Digitalins[3]) beschleunigen die Herzfrequenz, machen jede Systole kräftiger, erhöhen die Intensität und den nützlichen Effect jeder einzelnen Contraction; sie führen bei lange währender Einwirkung Verlängerung der Systole, und wenn der Druck auf die Innenfläche des Herzens nicht zu gross ist, systolischen Stillstand

[1]) Contribut. to our knowledge of the connexion between chemic. constitut. physiol. action and Antagonism, Proceedings Royal Society I. 1884.

[2]) Donders' Feestbundel. 1888.

[3]) Digitalinum purissimum. Merck.

herbei. Mässige Mengen Muscarins[4]) dagegen verlangsamen die Frequenz, verringern die Intensität jeder Contraction, vermindern den Blutdruck, verlängern die Dauer der Pause, und verursachen endlich diastolischen Stillstand. Bei der Einwirkung dieser Substanzen, wenn sie jede für sich im Blute gelöst durch das isolirte Froschherz strömen, zeigen sich also folgende diametral entgegengesetzte functionelle Abänderungen:

	bei Digitalin:	bei Muscarin:
Pulsfrequenz	beschleunigt	verlangsamt
Blutdruck	erhöht	erniedrigt
Dauer der Systole	verlängert	verkürzt
Dauer der Pause	verkürzt	verlängert
Stillstand des Herzens	in Systole	in Diastole.

Werden nun diese Substanzen gleich nach einander zu dem isolirten Froschherzen zugelassen, so ergeben sich Erscheinungen, welche das vollkommene Gepräge des gegenseitigen Antagonismus an sich tragen, wie dies Fig. 1 (auf der folgenden Seite) zeigt.

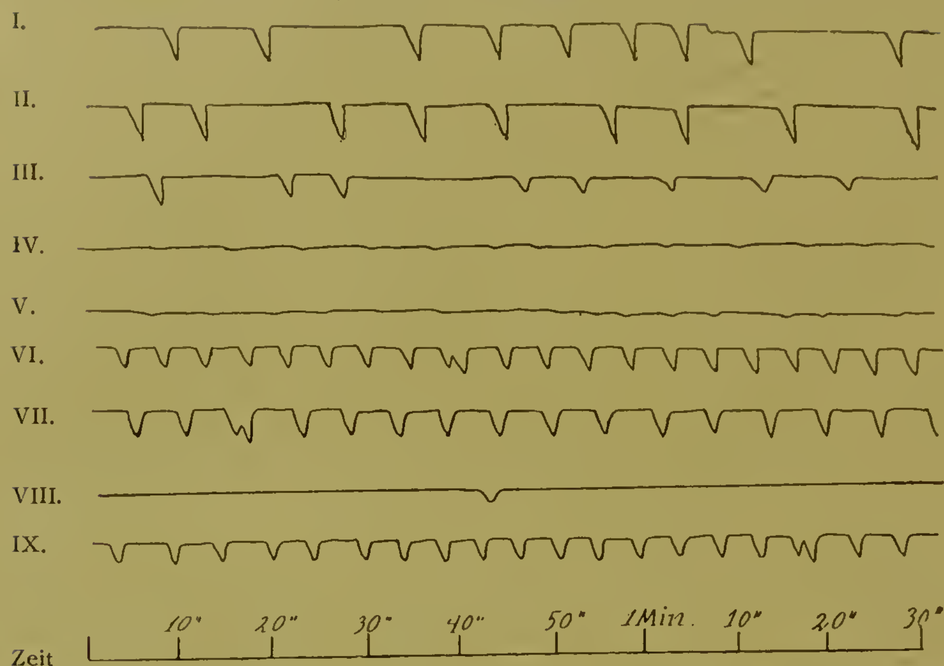
Mit grösster Deutlichkeit ergiebt sich aus den Curven, welche die Volumsänderungen des Herzens angeben, wie das unter dem Einfluss des Muscarin-Bluts (II, III, IV) sich immer langsamer und schwächer contrahirende Herz, welches fast vollkommen in Diastole still steht, gleich nach dem Einfliessen des Digitalin-Bluts (V) eine wenn auch geringe, dennoch unverkennbare Verbesserung seiner Contractionen zeigt, und wie das darauf unter dem fortgesetzten Einfluss des Digitalins sich fortwährend schneller und kräftiger contrahirende Herz (VI) fast momentan unter dem Einfluss des Muscarin enthaltenden Bluts etwas langsamer und etwas schwächer zu schlagen anfängt (VII; Anfang und Ende der Curve zeigen deutlich in den einzelnen Wellen eine sichtbare Abnahme der Frequenz und der Höhe), um nach einiger Zeit vollkommen in Diastole still zu stehen (VIII), und dann wieder schon 3,10 Min. nach dem erneuten Einfliessen des Digitalin-Bluts eine stets zunehmende Frequenz und Druckhöhe darzubieten (IX).

Nicht weniger interessant sind die bei Verwendung des Chinins gegenüber Digitalin erhaltenen Ergebnisse. Ich möchte Chinin mit Bezug auf seinen Einfluss auf das isolirte Froschherz zur Muscarin-Gruppe rechnen. Nur ist die Verlangsamung der Schlagfolge viel deutlicher ausgesprochen, als bei Muscarin, und umgekehrt tritt der diastolische Stillstand bei Chinin nicht so leicht ein, wie bei Muscarin. Im Herabdrücken der Intensität jeder Contraction, in der Verringerung der Druckhöhe stimmen sie aber fast vollständig überein, so

[4]) Muscarinum sulfuricum, von Merck bezogen.

Fig. 1.

Gegenseitiger Antagonismus des Muscarins und Digitalins.
(Isolirtes Froschherz 12 °C.)



Frequenz: I. 8 P. in 1 M. II. 9 P. III. 8 P. IV. Fast vollst. diast. Stillst. V. Fast vollst. diast. Stillst. VI. 21 P. VII. 17 P. VIII. Stillstand. IX. 20 P.

I. Normal; Gleich vor Einströmung muscarinhaltigen Bluts (1 auf 33.333).
II. Gleich nach Einströmung M.-Bluts.
III. 2' 11" „ „ „
IV. 9' 53" „ „ „
V. 12' 35" „ „ „ ; Einströmung digitalinhaltigen Bluts (1 auf 10.000).

Dauer der ersten Muscarin-Durchströmung 12'35".

VI. 7' 42" nach Einströmung D.-Bluts.
VII. 15' 34" nach Einströmung D.-Bluts; Einströmung muscarinhaltigen Bluts (1 auf 33.333).

Dauer der ersten Digitalin-Durchströmung 15'34".

VIII. 4' 50" nach Einströmung M.-Bluts; Einströmung digitalinhaltigen Bluts.

Dauer der zweiten Muscarin-Durchströmung 6' 39".

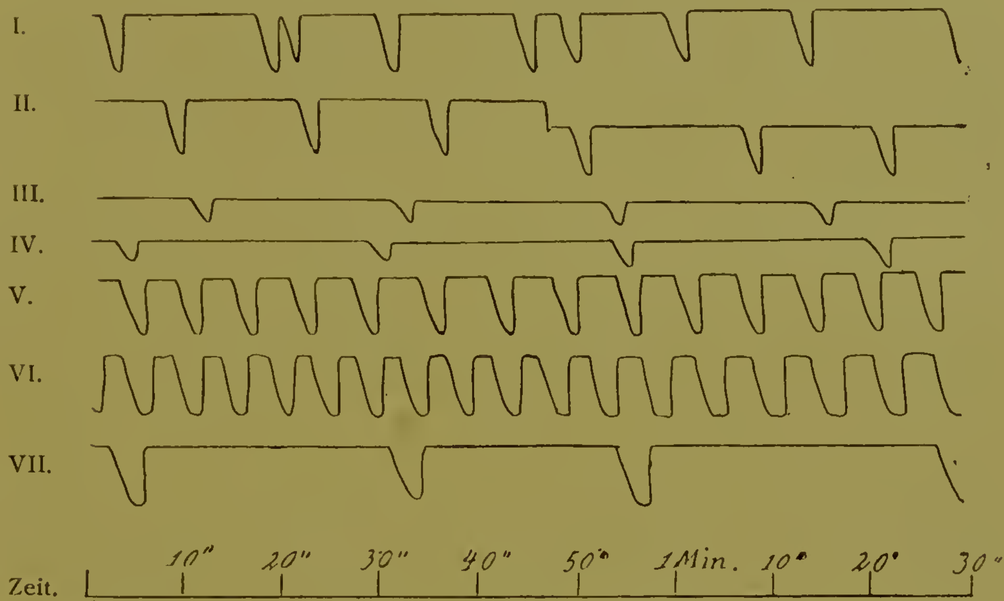
IX. 3' 10" nach Einströmung digitalinhaltigen Bluts (1 auf 10.000).

dass sich also zwischen Digitalin und Chinin folgende diametral entgegengesetzte functionelle Veränderungen herausstellen:

	bei Digitalin:	bei Chinin:
Pulsfrequenz	beschleunigt	verlangsamt
Blutdruck	erhöht	erniedrigt
Dauer der Systole	verlängert	etwas verkürzt
Dauer der Pause	verkürzt	verlängert.

Bei der aufeinanderfolgenden Einwirkung des Chinins und des Digitalins gelingt es nun jedesmal, die durch Chinin hervorgerufenen Aenderungen durch Digitalin zum Verschwinden zu bringen, und umgekehrt, wie Figur 2 zeigt.

Fig. 2.
Gegenseitiger Antagonismus des Chinins und Digitalins.
(Isolirtes Froschherz 13 °C.)



	Frequenz:	Druck:		Frequenz:	Druck:
I.	9 P. in 1 M.	170 mm	V.	15 P. in 1 M.	175 mm
II.	6 P. . . .	—	VI.	18 P. . . .	190 mm
III.	4 P. . . .	58 mm	VII.	4 P. . . .	80 mm
IV.	4 P. . . .	25 mm			

I. Normal, gleich vor Einführung chininhaltigen Bluts (1 auf 100.000).
II. Gleich nach Durchströmung chininhaltigen Bluts.
III. 7'53" „ „ „ „ ; Einströmung digitalinhaltigen Bluts (1 auf 20.000).

Dauer der Durchströmung chininhaltigen Bluts 14'01".

V. 10'48" nach Einströmung digitalinhaltigen Bluts.
VI. 16'31" „ „ „ „ ; Einströmung chininhaltigen Bluts.

Dauer der Durchströmung digitalinhaltigen Bluts 16'31".

VII. 4'17" nach Einströmung chininhaltigen Bluts.

Geht man die einzelnen Cardiogramme durch, so sieht man, wie sofort nach dem Einströmen des Chinin-Bluts (II) eine etwas verlangsamte Schlagfolge und eine schon dann nicht unbedeutende Abnahme der Contractions-Intensität sich einstellen, welche sich fortwährend deutlicher aussprechen (III), und endlich die Herzarbeit bis auf ein Minimum reduciren. Gleich nach dem Einfliessen des Digi-

talin-Bluts (IV) steigt aber die Leistungsfähigkeit des Herzens wieder (man vergleiche die einzelnen Wellen im Anfang und am Ende von IV), um bald unter diesem Einfluss so gross zu werden, dass die normale Frequenz und Druckhöhe ganz bedeutend überboten wird (V). Wird dann auf der Akme der Digitalinwirkung wieder Chininhaltiges Blut zugelassen, und das Digitalinblut zurückgehalten, so wird auch wieder sofort eine Abnahme der Pulsfrequenz und eine unmerkbare Verringerung der Herzleistung beobachtet (vgl. die einzelnen Curven am Anfang und am Ende von VI), welche dann innerhalb einiger Minuten zu einer ganz evidenten Verlangsamung der Herzfrequenz und einer beträchtlichen Verringerung der Herzleistung anwächst (VII).

Das Verhalten des isolirten Froschherzens gegenüber Muscarin sowie Chinin einerseits und Digitalin andererseits — wie sich dasselbe in den mitgetheilten und in einer Reihe ähnlicher Versuche constant herausstellt — ist meines Erachtens ein neuer unzweideutiger Beweis für das Bestehen eines wirklichen gegenseitigen Antagonismus. Nun könnte man darüber streiten, ob dieser gegenseitige Antagonismus ein echter genannt werden darf, d. h. ob die diametral entgegengesetzten functionellen Aenderungen des ganzen Froschherzens in den mitgetheilten Versuchen von diametral entgegengesetzten functionellen Aenderungen vollkommen derselben physiologischen Apparate im Herzen abhängig sind. Selbstverständlich würde auch im Falle, dass verschiedene physiologische Apparate von den in entgegengesetzter Richtung wirkenden Substanzen angegriffen würden, derselbe gegenseitige Antagonismus sich zeigen können, welcher dann aber offenbar nur als ein scheinbarer Antagonismus gedeutet werden müsste.

Den jetzt herrschenden Anschauungen gemäss würde nun gewiss der gegenseitige Antagonismus des Digitalins und des Muscarins nicht als ein echter betrachtet werden dürfen. Für das Digitalin soll im Froschherzen die Muskelsubstanz selbst, für das Muscarin der im Herzen gelegene Vagusganglien-Apparat der Angriffspunkt sein. Diese Anschauungen, welche hauptsächlich aus Versuchen gewonnen sind, bei welchen die giftige Substanz auf die Oberfläche des vielfach noch mit dem übrigen Körper zusammenhängenden blossgelegten Herzens gebracht wird, sind aber durchaus nicht ganz einwandsfrei, und jedenfalls nicht ohne Weiteres auf das vollkommen isolirte, frei pulsirende Herz übertragbar. Und nach meinen beim isolirten Froschherzen gewonnenen Erfahrungen bin ich allerdings geneigt, dem Digitalin auch einen Einfluss auf die im Herzen gelegenen Ganglien-Apparate, und dem Muscarin andererseits einen lähmenden Einfluss auf die Muskelsubstanz zuzuschreiben, also einen echten gegenseitigen

Antagonismus in den mitgetheilten Versuchen anzunehmen. Es scheint mir hier aber nicht die geeignete Stelle, diese Ansicht in allen Einzelheiten auszuführen, und ich glaube, mich um so eher dessen enthalten zu können, als in der Versuchsreihe mit Digitalin und Chinin zwei Gifte zur Anwendung gekommen sind, welche als echte gegenseitige Antagonisten für das Froschherz, auch nach den jetzt herrschenden Anschauungen, gelten dürften.

Die Abnahme der Pulsfrequenz und der Leistungsfähigkeit des Herzens unter dem Einfluss des Chinins wird einstimmig von allen Forschern auf die Schädigung der Muskelsubstanz zurückgeführt, und da nun auch dieselbe Muskelsubstanz für das Digitalin einen Hauptangriffspunkt darstellt, da mit anderen Worten der Herzmuskel durch Chinin gelähmt, und durch Digitalin gereizt wird, so bieten die diesbezüglichen Versuche, in welchen jedesmal das Digitalin die durch Chinin hervorgerufene Beeinträchtigung der Herzwirkung, und das Chinin die durch Digitalin verbesserte Herzleistung verschwinden macht, ein schlagendes Beispiel eines echten gegenseitigen Antagonismus dar.

II.

Bei der grossen Fülle von Versuchen, welche die neuere Litteratur über gegenseitigen Antagonismus aufweist, muss das fast vollkommene Fehlen von experimentellen Untersuchungen über die combinirte gleichzeitige Wirkung gegenseitig antagonistischer Mittel besonders auffallen. Soweit mir wenigstens bekannt ist, sind so gut wie gar keine methodischen Versuchsreihen über diesen Gegenstand angestellt. Dies muss um so mehr Wunder nehmen, als die alte Medicin die „corrigentia actionis“ zu den unentbehrlichen Ingredienzen der urväterlichen Recepte rechnete, also von der Hypothese ausging, dass gleichzeitige Darreichung eines Antagonisten im Stande sein sollte, den schädlichen oder zu starken Einfluss des für einen bestimmten Zweck verordneten Medicamentes zu mildern. Und wenn man auch öfters über dieser Hypothese den Stab gebrochen hat, so hat die praktische Medicin die Richtigkeit derselben dennoch immer mehr oder weniger anerkannt, und so oft sie bei der Behandlung von Intoxicationen durch in das Blut eingedrungene Gifte Gegengifte verabreichte, immer vorausgesetzt, dass für die verschiedenen Organe oder Organelemente die aufeinanderfolgende und combinirte Wirkung zweier antagonistischer Mittel nur vortheilhaft sein könne. Die experimentelle Prüfung dieser durch die Empirie gewonnenen Hypothese an einem isolirten lebenden Organ schien mir so interessant, dass ich, nachdem aus den mitgetheilten Versuchen das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Muscarin und

Chinin einerseits und Digitalin andererseits für das isolirte, frei pulsirende Froschherz mit Sicherheit hervorgegangen war, auch eine Versuchsreihe über die combinirte Wirkung dieser gegenseitig antagonistischen Mittel auf das Froschherz nicht unterlassen konnte.

Die Versuche wurden ganz auf dieselbe Weise angestellt, wie die früheren. Das isolirte Froschherz pulsirte frei in einer physiologischen Kochsalzlösung, und nachdem durch das Herz normales Rinderblut (1 : 4 Vol. ClNa 0,6 pCt.) während einiger Zeit geströmt war, wurde zu dem Herzen vollkommen gleichartiges Blut zugelassen, in welchem, in jedesmal wechselnden Mengen, die gegenseitig antagonistischen Mittel zu gleicher Zeit gelöst waren.

Obgleich ich nun diese Versuche sowohl mit Chinin wie mit Muscarin in Combination mit Digitalin angestellt habe, so werde ich dennoch hier nur die Resultate der mit Digitalin- und Muscarinblut vorgenommenen Versuche mittheilen: 1. weil die grösste Zahl meiner Versuche eben auf diese Combination Bezug hat, und 2. weil die bei dieser Versuchsweise erhaltenen Ergebnisse fast vollkommen auf diejenigen passen, welche mit Chinin und Digitalin erhalten sind. So viel wie möglich habe ich bei meinen Versuchen dem Blute variirende Mengen Muscarins und Digitalins zugesetzt, und obgleich sich selbstverständlich eine sehr grosse Zahl Variationen darstellen lässt, so führe ich hier nur einige dieser Variationen vor, und zwar erstens diejenigen, bei welchen in zwei verschiedenen Versuchen an zwei verschiedenen Herzen die Concentration der Digitalinlösung die nämliche war, und die Concentration der Muscarinlösung variirte.

Die ersten Versuche wurden mit einem Blut gemacht, welches gleichzeitig g r o s s e Mengen Digitalins und w e c h s e l n d e Mengen Muscarins enthielt, und sind in der folgenden Figur verzeichnet.[5])

Bei einer Combination grosser Mengen Digitalins und grosser Mengen Muscarins (A) ist der pulsbeschleunigende Einfluss des Digitalins schon gleich nach der Einwirkung unverkennbar. Mit ausserordentlicher Raschheit folgt die Pulsbeschleunigung, wie Cardiogramm A. II ausweist. Schon 1 Minute nach der Einwirkung ist die Pulsfrequenz mehr als verdoppelt. Aber bei jeder neuen Herzcontraction nimmt zu gleicher Zeit das Debit des Herzens und die Intensität jeder Contraction allmählich ab (A. II III IV), und in kürzester Zeit ist der Druck (gemessen an der Höhe, bis auf welche das Herz bei jeder Systole die Blutsäule emporheben kann) von 110 auf 95, auf 40, auf 18 mm herabgegangen, während sich zu gleicher Zeit Irregularität und Ungleichheit der Herzcontraction einstellt (A. III. IV).

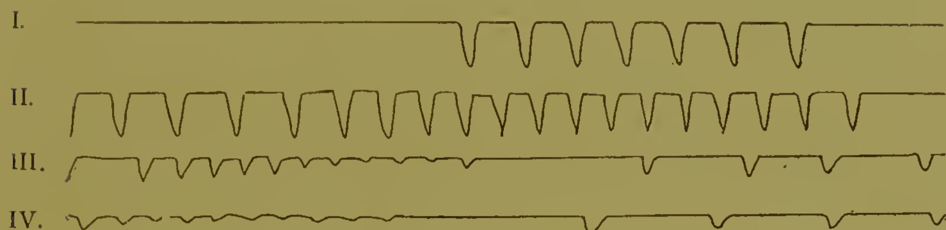
[5]) Ein- für allemal bemerke ich, dass die verschiedenen Versuche immer ungefähr auf derselben Temperatur (12—16°) und mit Winterfröschen in den Wintermonaten angestellt wurden.

Fig. 3.

Combinirte Wirkung grosser Dosen Digitalins und mässig grosser oder kleinerer Dosen Muscarins.

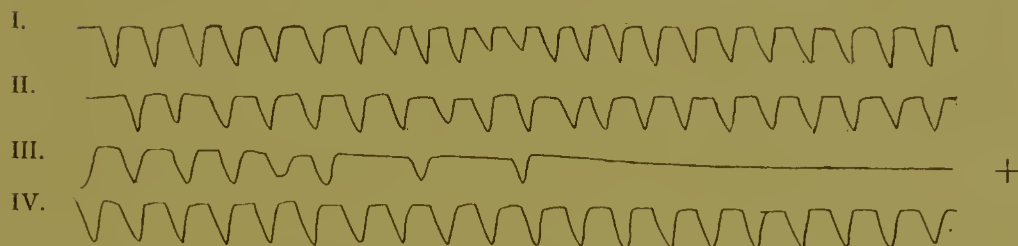
(Isolirtes Froschherz.)

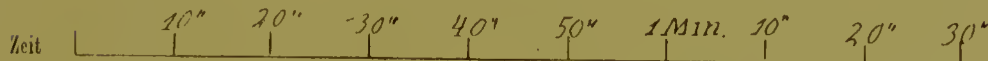
A. Grosse Dosis Digitalin: (1 : 5555). Mässig grosse Dosis Muscarin: (1 : 25000).



Frequenz	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 7 P. in 1 M.	110 mm	III. 15 P. (irreg.) . .	40 mm
II. 18 P. . . .	95 mm	IV. 18 P. (irreg.) . .	18 mm

B. Grosse Dosis Digitalin: (1 : 5000). Kleinere Dosis Muscarin: (1 : 50000).





Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 23 P. in 1 M.	80 mm	III. 8 P. in 1 M.	65 mm, (Verläng. Syst.)
II. 22 P. . . .	75 mm	+ Syst. Stillst. während 4' 59''	
		IV. 20 P. . . .	80 mm

A. I. 1 Minute vor Einwirkung; II. 1 Minute nach Einströmung Digitalin und Muscarin enthaltenden Bluts; III. 4' 27'' nach derselben; IV. 5' 57'' nach derselben.

B. I. Gleich vor Einwirkung; II. 3' 17'' nach Einströmung Digitalin und Muscarin enthaltenden Bluts; III. 6' 37'' nach derselben — Dauer der ganzen Einströmung 11' 48; IV. 2' 44'' nach Einströmung normalen Bluts.

Bei dieser Combination ist also das Muscarin nicht im Stande, der pulsbeschleunigenden Wirkung des Digitalins entgegen zu arbeiten, wie umgekehrt das Digitalin nicht im Stande ist, die von Muscarin abhängige Verminderung der Leistungsfähigkeit des Herzens hintanzuhalten. Die combinirte Wirkung beider führt innerhalb kurzer Zeit eine tiefgehende Schädigung des Herzens herbei, welche sich

in einzelnen, äusserst schwachen, irregulären und ungleichen Zusammenziehungen des Herzens äussert, und dem vollständigen Erlöschen der Herzarbeit vorangeht.

Bei der Combination (B) einer Digitalinlösung von derselben ja von noch etwas grösserer Stärke (1 : 5000) mit einer mehr verdünnten Muscarinlösung (1 : 50 000) ist merkwürdiger Weise der pulsbeschleunigende Einfluss des Digitalins so gut wie gar nicht vorhanden, während die Intensität jeder einzelnen Zusammenziehung des Herzens auch nur eine unbedeutende Abnahme zeigt. Diese Abnahme ist aber, wenn auch unbedeutend, dennoch ganz bestimmt bemerkbar (B. II und III). Nachdem sich also das Herz mit unveränderter Frequenz und wenig verminderter Intensität unter dem Einfluss dieser combinirten Gifte während 6—7 Minuten bewegt hat, war in den einzelnen Pulsen die Neigung zum systolischen Stillstand bemerkbar, und dann steht plötzlich das Herz während fast voller 5 Minuten in Systole still. Bei dieser Combination scheint also das Muscarin die pulsbeschleunigende Wirkung des Digitalins ganz aufheben zu können, während umgekehrt das Digitalin nicht ganz aber dennoch in unverkennbarer Weise die contractionsvermindernde Wirkung des Muscarins hintanzuhalten scheint. Der von dem Digitalin abhängige systolische Stillstand kommt aber auch bei dieser Combination vollkommen evident zu Stande.

Die jetzt folgende Figur bezieht sich auf die combinirte Wirkung mittelgrosser Mengen Digitalins und mittelgrosser oder sehr kleiner Dosen Muscarins.

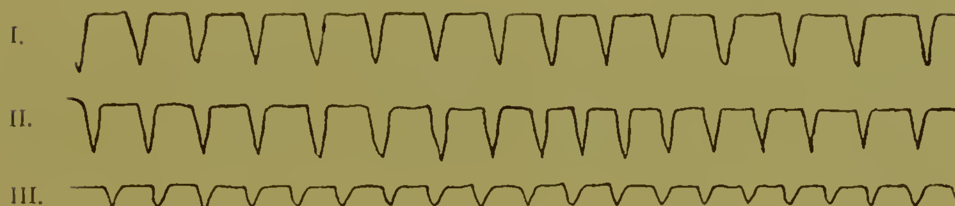
In A. sind einige der Cardiogramme wiedergegeben, erhalten von einem Froschherzen, welches mit vergiftetem Blut gespeist wurde, das mittelgrosse Mengen Digitalins (1 : 10000) und Muscarins (1 : 25000) enthielt. Ein Blick auf die Curven genügt, um die Aehnlichkeit derselben mit den in Fig. 3 A. (Digitalin 1 : 5555, Muscarin 1 : 25000) verzeichneten klar zu legen. Pulsbeschleunigung und Beeinträchtigung der Intensität jeder einzelnen Contraction sind auch hier von dem Augenblick an unverkennbar, in welchem das vergiftete Blut mit dem Herzen in Berührung kommt (A. II). Der Verlauf ist aber nicht so schell, und erst nach ungefähr 8 Minuten (A III) zeigt sich bei dieser Combination eine Abnahme der Intensität, welche derjenigen gleichkommt, welche in Fig. III A. schon nach 4 Minuten sich einstellt (Herabgehen des Drucks auf 40, anfänglicher Druck 121). Der langsamere Verlauf ergiebt sich auch daraus, dass während viel längerer Zeit die einzelnen Contractionen sich ungefähr gleich bleiben. Die Schädigung des Herzens ist weiter nicht so intensiv, weil die ungleichen und irregulären Pulse (aus Fig. 3 A.) nicht zur Beobachtung kommen.

Figur 4.

Combinirte Wirkung mittlerer Dosen Digitalins und mässig grosser oder sehr kleiner Dosen Muscarins.

(Isolirtes Froschherz).

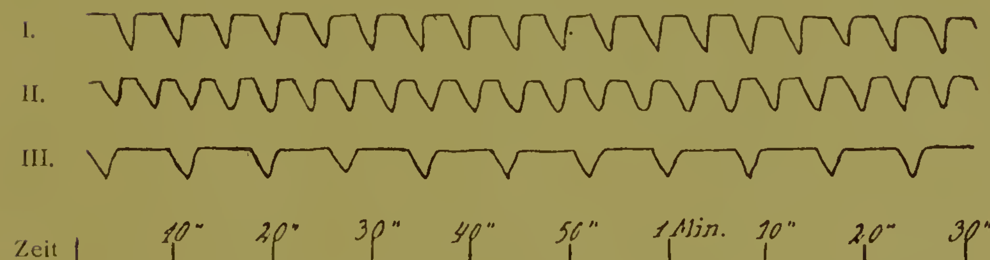
A. Mittlere Dosis Digitalin: (1 : 10000). Mässig grosse Dosis Muscarin: (1 : 25000).



Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 15 in 1 M.	121 mm	III. 20 à 21 in 1 M.	40 mm.
II. 20 à 21 . . .	—		

B. Mittlere Dosis Digitalin: (1 : 10000) Sehr kleine Dosis Muscarin: (1 : 200000).

(16.5 °C.).



Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 18 à 19 in 1 M.	74 mm	III. 11 in 1 M.	56 mm
II. 21 à 22 . . .	60 mm		

A. I. Normal, gleich vor der Einströmung. II. Gleich nach der Einströmung Digitalin und Muscarin enthaltenden Bluts. III. 7' 52" nach derselben.

B. I. Gleich nach der Einströmung. II. 7' 53" nach der Einströmung Digitalin und Muscarin enthaltenden Bluts. III. 28' 36" nach derselben. (Dauer der Durchströmung 29' 55".)

In B. ist eine Digitalinlösung derselben Concentration (1 : 10000) combinirt mit einer sehr verdünnten Muscarinlösung (1: 200000) zur Anwendung gekommen. Anfänglich zeigt sich eine zwar nicht bedeutende, aber unverkennbare Pulsbeschleunigung (B. I. II); beim längeren Einwirken des giftigen Bluts, welches vom Herzen ziemlich gut vertragen wird, macht sich aber eine Verlangsamung geltend (B. III). Auch eine Verringerung der Intensität jeder einzelnen Contraction tritt ein, aber sie ist erst auch nur anfänglich von einiger

Bedeutung (Herabsinken des Drucks von 74 auf 60, II); später bleibt die Intensität des sich langsamer contrahirenden Herzens fast unverändert. Es tritt also weder eine deutliche Digitalinwirkung noch eine Muscarinwirkung bei dieser Combination zu Tage, und obgleich die Durchströmung mit dem giftigen Blut fast eine halbe Stunde währt, so wird durch diese Combination dem Herzen fast kein Schaden gethan.

Die nun folgende Figur enthält die Resultate zweier an einem und demselben Froschherzen angestellten Durchströmungsversuche, in welchem jedesmal eine mittelstarke Muscarinlösung (1 : 25000), mit einer Digitalinlösung von wechselnder aber sehr geringer Stärke (1 : 25000 oder 1 : 33333) combinirt wurde.

Auch dieser Versuch ist sehr belehrend. In Fig. 5 A. kommt, obgleich die Digitalinlösung eine schwache, die Muscarinlösung eine mittelstarke ist, schon nach kurzer Zeit die pulsbeschleunigende Wirkung, welche dem Digitalin eigenthümlich ist, zu Tage. Sie nimmt allmählich an Intensität zu, aber durchaus langsam, sodass innerhalb der Dauer von 1—2 Minuten sich wenig Veränderung ergiebt (man vergleiche die einzelnen Pulse in A II, III, IV untereinander). Am Ende der Durchströmung, welche mehr als 20 Minuten andauert, ist die Pulsfrequenz, verglichen mit der anfänglichen, mehr als verdoppelt. Die Intensität der Herzconcentrationen ist dabei noch immer eine recht befriedigende, denn sie hat, ungeachtet der Durchströmung von 2,32 mgr Muscarin, nur sehr allmählich abgenommen, und beträgt noch an der Höhe der Blutsäule (als Druck) gemessen 75 mm, während sie anfänglich 102 mm betrug. Hält man dieses Resultat zusammen mit dem in Fig. 3 A. erhaltenen, in welchem eine ebenso starke Muscarinlösung, aber combinirt mit einer starken Digitalinlösung während sehr kurzer Zeit (so dass das Herz höchstens vielleicht 0,5 mgr Muscarin erhielt) mit dem Herzen in Berührung war, so ist dasselbe sehr auffallend. Innerhalb 4—5 Minuten sank da der Druck von 110 auf 18 mm, hier sinkt er innerhalb 20—25 Minuten von 100 nur auf 75.

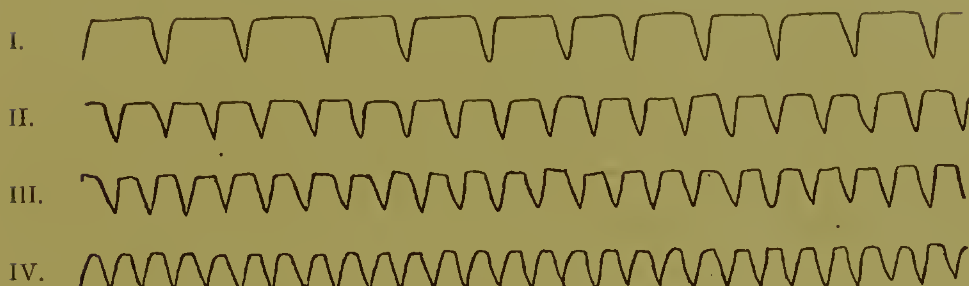
Fig. 5 B. zeigt uns einige der cardiographischen Curven, welche sich darboten, als das ganz ausgeruhte und sich wieder tüchtig contrahirende Herz, welches zu dem Versuch 5 A. gedient hatte, wieder mit einem Blut durchströmt wurde, welches Muscarin in derselben Lösung wie in A (1 : 25000 = 0,004 pCt.), Digitalin aber in noch verdünnterer Lösung (1 : 33333 = 0,003 pCt.) enthielt. Auch hier fehlt anfänglich die dem Digitalin zukommende Pulsbeschleunigung (5 B. II) nicht. Sie ist aber nicht bedeutend, hält nicht lange an, und macht einer allmählich sich einstellenden Pulsverlangsamung Platz (5 B.III.IV), welche an und für sich keine besonders auffallende ist. Anfänglich

Fig. 5.

Combinirte Wirkung mittlerer Dosen Muscarins und kleinerer Dosen Digitalins.

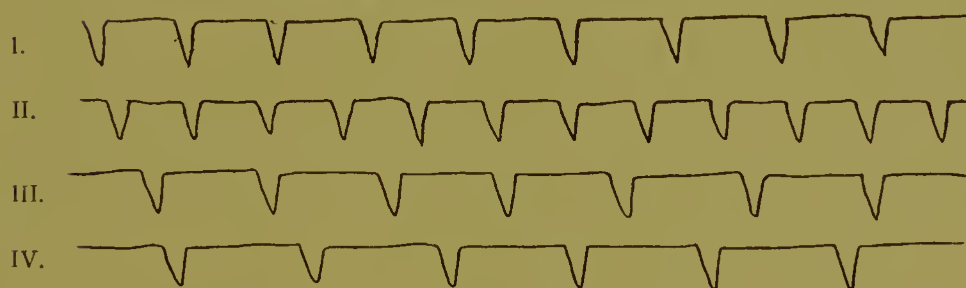
(Isolirtes Froschherz 18—20 °C.)

A. Mittlere Dosis Muscarin: (1 : 25000). Kleine Dosis Digitalin: (1 : 25000).



Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 11 à 12 in 1 M.	102 mm	III. 23 in 1 M.	78 mm
II. 19 . . .	82 mm	IV. 27 . . .	75 mm.

B. Mittlere Dosis Muscarin: (1 : 25000). Kleine Dosis Digitalin: (1 : 33333).



Zeit 10" 20" 30" 40" 50" 1 Min. 10" 20" 30"

Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 9 à 10 in 1 M.	98 mm	III. 7 à 8 in 1 M.	92 mm
II. 12 à 13 . . .	80 mm	IV. 6 à 7 . . .	105 mm.

A. I. Normal, gleich vor Einströmung. II. 6' 22" nach der Einströmung Muscarin und Digitalin enthaltenden Bluts. III. 14' 14" nach derselben. IV. 22' 6" nach derselben. (Durchgeströmt 58 ccm Muscarin- und Digitalin-Blut = 2,32 mg Muscarin und 2,32 mg Digitalin.)

B. (Dasselbe Herz wie in A; ausgeruht.) I. Gleich nach der Einströmung Muscarin und Digitarin enthaltenden Bluts. II. 7' 52" nach derselben. III. 23' 36" nach derselben. IV. 31' 28" nach derselben. (Durchgeströmt 30 ccm Blut = 1,20 mg Muscarin, 0,9 mg Digitalin.)

zeigt sich ebenso eine geringe Verringerung der Herzleistung (5 B. II. Druck von 98 auf 80 mm), aber auch diese geht allmählich vorbei, und allmählich erholt sich die Intensität der Herzcontraction so vollkommen, dass sie derjenigen, welche gleich vor der Vergiftung beobachtet wurde, nicht nur gleichkommt, sondern sie sogar noch um etwas

übertrifft. Es hat also den Schein, als ob die pulsbeschleunigende Wirkung des Digitalins fast vollkommen durch das Muscarin, die druckvermindernde Wirkung des Muscarins ganz durch das Digitalin im Gleichgewicht gehalten sind, und als ob in der combinirten Wirkung des Muscarins und Digitalins in diesen Concentrationen sich die Wirkung eines Mittels ausspricht, in welchem die blutdruckvermehrende Wirkung des Digitalins mit der pulsverlangsamenden des Muscarins verknüpft sind, und welches dem Herzen nicht nur keinen Schaden bringt, sondern dasselbe im Gegentheil günstig beeinflusst.

Von den beiden mit einander zur gleichen Zeit angewandten Giften ist das Muscarin selbstverständlich das schädigende, das deprimirende Gift. Die vorliegenden Versuche geben uns nun ein ausgezeichnetes Material zur Beantwortung der Frage, inwiefern der dem Herzen aus Muscarin erwachsende Schaden durch die gleichzeitige Anwendung des Digitalins fortgenommen werden kann. Nicht ohne Absicht kam in der Mehrzahl der Versuche eine Muscarinlösung von 1 : 25000 (0.004 %) zur Anwendung. Mehrere Vorversuche hatten ergeben, dass dieselbe im Stande sei, die Herzarbeit innerhalb 6—10 Minuten zum Verschwinden zu bringen, indem sie die Pulsfrequenz bedeutend verringerte, die Intensität jeder einzelnen Herz-Contraction allmählich herabsetzte und schliesslich diastolischen Stillstand herbeiführte. Diese Lösung wurde nun in den verschiedenen Versuchen 3. 4. 5. mit Digitalin-Lösungen von verschiedener Stärke zusammengebracht, und zwar in der folgenden Weise:

	Concentr. der Musc.-Lös.	Concentr. der Digit.-Lös.
a) Versuch 3 A.	1 : 25000 (0.004 pCt.).	1 : 5555 (0.018 pCt.).
b) Versuch 4 A.	1 : 25000 (0.004 pCt.).	1 : 10000 (0.010 pCt.).
c) Versuch 5 A.	1 : 25000 (0.004 pCt.).	1 : 25000 (0.004 pCt.).
d) Versuch 5 B.	1 : 25000 (0.004 pCt.).	1 : 33000 (0.003 pCt.).

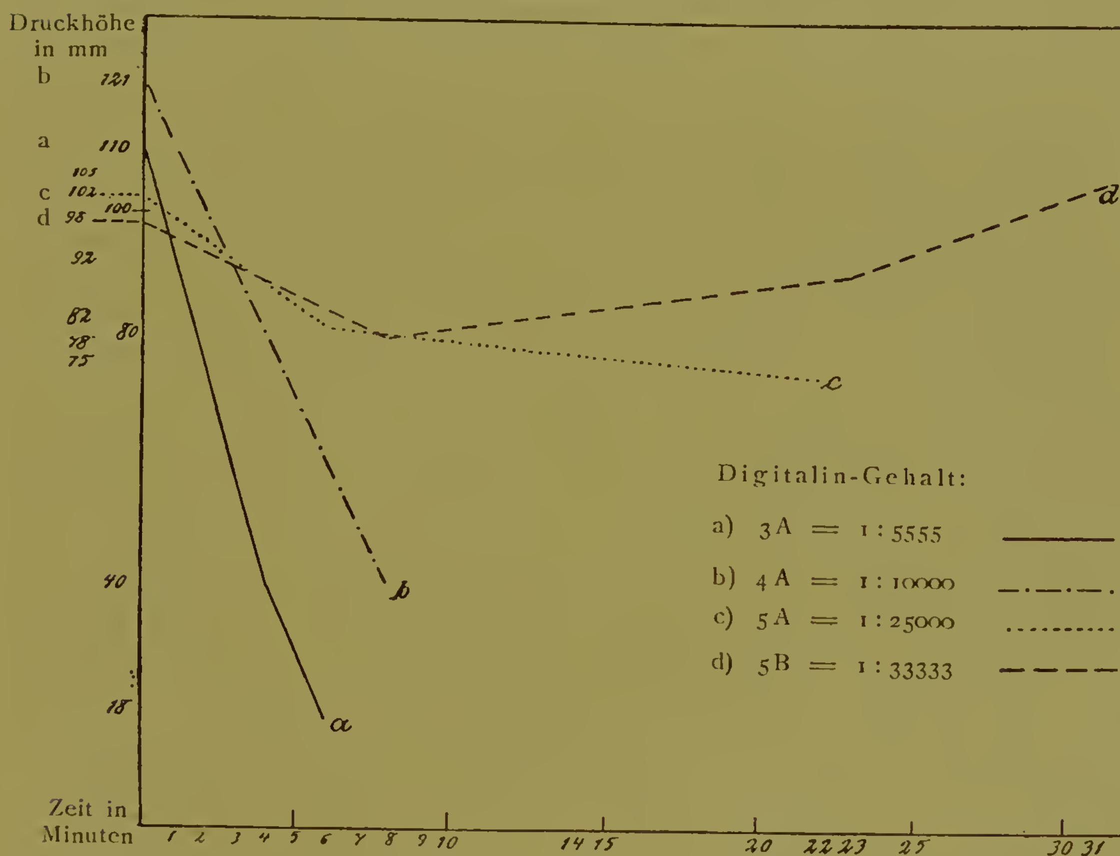
A priori war ich zu der Annahme geneigt, dass ich, um der nachtheiligen Wirkung des Muscarins vorzubeugen, nicht zu diluirte Digitalinlösungen verwenden müsste. Lässt man in gesonderten Versuchen Digitalin und Muscarin jedes für sich zu der Innenfläche des frei pulsirenden Froschherzens zu, so halten sich eine 0.004 procentige Muscarinlösung und eine 0.010 procentige Digitalinlösung ungefähr das Gleichgewicht, d. h. sie rufen ungefähr in derselben Zeit und mit ungefähr derselben Intensität die jeder dieser beiden Substanzen zukommenden Wirkungen hervor. Man ist also in gewissem Sinn berechtigt, diese Lösungen als isodynamisch zu betrachten, und sollte erwarten, dass der dem Herzen durch eine 0.004 procentige Muscarinlösung gebrachte Schaden durch die gleichzeitige Anwendung einer 0.010 procentigen Digitalinlösung am besten be-

seitigt werden könnte. Dem ist aber nicht so. Bei genauer Betrachtung der einzelnen Versuche ergiebt sich im Gegentheil das scheinbar paradoxe Factum, dass die Digitalinlösungen um so besser im Stande sind, den nachtheiligen Einfluss der Muscarin-Wirkung zu beseitigen, je diluirter sie (bis zu einer gewissen Höhe) sind, und dies um so schlechter vermögen, je concentrirter sie sind. In der nun folgenden Figur ist eine Zusammenstellung der Versuche in Bezug auf den Druck (oder das Debit) des Herzens gegeben.

Fig. 6.

Combinirte Wirkung des Muscarins und Digitalins.

Zeitlicher Gang der Druckabnahme bei der combinirten Einwirkung einer Muscarinlösung von gleichbleibender (1 : 25000) und einer Digitalinlösung von abnehmender Concentration.



Mit unzweifelhafter Evidenz geht aus dieser graphischen Darstellung hervor, dass bei gleichzeitiger Anwendung der beiden gegenseitig antagonistischen Mittel die antagonistische Wirkung um so schärfer hervortritt, je diluirter (innerhalb der gewählten Concentrationen) die Lösung des in antagonistischer Richtung wirkenden Mittels ist. Bei der Combination einer mittelstarken Muscarin- und einer starken Digitalinlösung (1 : 5555) fällt der Druck innerhalb 6 Minuten fast bis zum Nullpunkt, bei der Combination einer Mus-

carin-Lösung von derselben Stärke, und einer mittelstarken Digitalinlösung (1 : 10000) ist der Abfall innerhalb 8 Minuten noch so bedeutend, dass von einem vortheilhaften Effect des Digitalins nicht die Rede sein kann. In beiden Fällen scheint die Gegenwart des Antagonisten dem Herzen fast noch mehr Nachtheil gebracht zu haben, als ohne denselben der Fall gewesen wäre. So bald aber Digitalin in diluirten Lösungen zur Anwendung kommt, ändert sich die Sache. Bei c (Digitalinlösung 1 : 25000) ist der Abfall ein sehr mässiger, und stellt sich auch sehr langsam und allmählich ein; der durch die Muscarinlösung dem Herzen gebrachte Schaden ist zwar noch da, aber ganz bedeutend geschwächt. Bei d. endlich (Digitalin-Lösung 1 : 33333) hat das Zusammenwirken der mittelstarken Muscarinlösung mit einer äusserst schwachen Digitalinlösung solch einen günstigen Einfluss auf das Herz, dass selbst, nachdem das giftige Blut drei Viertelstunden durch dasselbe geströmt hat, der Druck ungeachtet der grossen Giftmengen, welche mit dem Herzen zusammenkommen, den anfänglichen noch übertrifft.

Wenn ich umgekehrt frage, durch welche Muscarin-Lösungen die pulsbeschleunigende Wirkung des Digitalins am besten gehoben oder hintangehalten wird, so bekomme ich wieder zur Antwort, dass innerhalb der von mir gewählten Concentrationen die diluirtesten Muscarinlösungen das Beste leisteten: Bei starken Digitalinlösungen (1 : 5000) ist dazu eine schwache Muscarin-Lösung (1 : 50000) Fig. 3B. vollkommen, bei mittelstarken Digitalinlösungen (1 : 10000) selbst eine äusserst schwache Muscarinlösung (1 : 200000) bei längerer Durchströmung ebenso im Stande.

Es liegt mir fern, schon jetzt aus diesen Ergebnissen irgendwelche weitgehende oder allgemeine Schlussfolgerungen abzuleiten. Nur möchte ich bemerken, dass es bei genauerer Ueberlegung nicht so sehr Wunder nehmen kann, wenn bei der gleichzeitigen combinirten Wirkung gegenseitig antagonistischer deprimirender und reizender Substanzen auf dasselbe Organ oder Organ-Element einer recht kleinen Menge der reizenden Substanz mehr antagonistische Kraft (wenn ich mich so ausdrücken darf) zukommt, als grösseren Mengen oder concentrirten Lösungen derselben reizenden Substanz. Jeder Reiz — der chemische Reiz so gut wie jeder andere — erschöpft ja das Organ, zu welchem es Wahlverwandtschaft besitzt, wenn er zu lange oder in zu grosser Intensität angewandt wird, und von vorn herein kann man ganz gut begreifen, dass grössere Dosen der reizenden gegenseitig antagonistischen Substanz nicht im Stande sind, die durch das paralysirende Gift hervorgerufene Depression zu beschwichtigen, weil sie auf die Dauer die Erschöpfung nur steigern können. Weshalb nun eben bei dieser combinirten Wirkung

die verdünnten und verdünntsten Lösungen der reizenden Substanz den grössten antagonistischen Effect zeigen, darüber lässt sich so lange Nichts mit Bestimmtheit aussagen, als nicht durch eine grosse fortgesetzte Reihe von Untersuchungen eine viel grössere Anzahl von Combinationen erprobt worden, und die Schwelle festgestellt ist, bis auf welche die Verdünnung der reizenden Substanz gebracht werden kann, ohne dass ihr die antagonistische Kraft abgeht.

Andererseits kann ich die Bemerkung nicht unterdrücken, dass die Ergebnisse der mitgetheilten Untersuchungen auch vom praktisch-medicinischen Standpunkt der Beachtung in hohem Maasse würdig genannt werden dürfen, und zur Fortsetzung, Wiederholung und Ausdehnung derartiger experimenteller Untersuchungen ermuntern. Die empirische Therapie der älteren Aerzte, welche der gleichzeitigen Anwendung zweier einander entgegenwirkender Substanzen in gewissen Gaben das Wort redete, weil sie durch diese Combination therapeutische Resultate erhalten zu können glaubte, welche bei der gesonderten Anwendung jeder einzelnen dieser Substanzen nicht zu Tage traten, wird durch die vorliegenden Ergebnisse zu einer durch das Experiment bestätigten Thatsache. Und wenn die jetzt mehr und mehr in der Therapie befolgte Methode, den aus den Drogen erhaltenen reinen chemischen Substanzen vor den aus denselben bereiteten Extracten, oder vor den Drogen selbst, den Vorzug zu geben, noch immer von einer kleinen Schaar alter Praktiker verworfen wird, so wird die Richtigkeit ihrer auf historischem Boden sich gründenden Meinung durch die vorliegenden experimentellen Untersuchungen nur unterstützt. In den Drogen selbst sind doch, je genauer die chemischen Untersuchungen geworden sind, mehr und mehr chemische Substanzen von verschiedener, öfters von entgegengesetzter physiologischer Wirkung aufgefunden, und so hat man gewiss Recht, wenn man in der Therapie die alten bewährten Drogen behält, und von ihnen therapeutische Effecte erwartet, welche durch die einzelnen, isolirt angewandten wirksamen Bestandtheile derselben nicht geliefert werden können.

III.

Bis jetzt haben wir uns nur mit den Effecten beschäftigt, welche sich während der gleichzeitigen combinirten Einwirkung der gegenseitig antagonistischen Mittel einstellten. Daneben interessirt den Mediciner nicht weniger die Frage, wie sich das gleichzeitig von zwei gegenseitigen Antagonisten getroffene Organ nach dem Aufhören der Zuströmung des giftigen Bluts verhält. Sind die Art und Weise, auf welche, und die Geschwindigkeit, mit welcher unter diesen Umständen die Entgiftung und die Erholung des vergifteten

Organs eintreten, verschieden von denjenigen, welche beobachtet werden, wenn vorher nur eine der Substanzen, und zwar die schädigende eingewirkt hat — so ungefähr lässt sich die Frage formuliren. Ihre Beantwortung ist selbstverständlich als experimentelles Seitenstück zur Behandlung von Intoxcicationen durch Gegengifte — bei welcher zu wiederholten Malen die Gegengifte gleichzeitig in den Organen vorhanden sein können — von nicht geringer Wichtigkeit.

In den zur Lösung dieser Frage angestellten Versuchen wurde ein isolirtes Froschherz einmal so lange von einer Muscarin-(Chinin-) Lösung mittlerer Stärke durchströmt, bis die Schädigung klar zu Tage lag, dann von normalem Blute durchströmt, und die Zeit bestimmt, welche es zur Erholung bedurfte u. s. w. Als dann das Herz sich nach kürzerer oder längerer Zeit erholt hatte (und einige Stunden sich selbst überlassen war) wurde ein Blut zugelassen, welches die gegenseitig antagonistischen Mittel in solchen Mengenverhältnissen enthielt, dass noch immer nach einiger Zeit ein deutlicher Schaden, eine unverkennbare Verringerung der Herzleistung sich einstellte. Dann wurde wieder der Strom des vergifteten Bluts unterbrochen, und statt desselben normales zugelassen, und wieder die Zeit beobachtet, innerhalb welcher eine gehörige Erholung eintrat. Die Resultate eines derartigen Versuchs bringt Fig. 7.

Der Unterschied zwischen den beiden in der Figur verzeichneten Curvenreihen (A und B) ist ganz schlagend. In A, Cardiogr. II, spricht sich der unverkennbare Schaden, welchen eine Durchströmung mit Muscarinblut (1 : 25 000) allein während 6 Minuten dem Herzen gebracht hat, in der bedeutenden Abnahme der Frequenz und der auffallenden Druckverringerung deutlich aus. Der Muscarinstrom hält nur 8,2 Minuten an, sodass die ganze Menge des zu dem Herzen gelangten Muscarins 0,56 mgr beträgt, und darauf wird normales Blut zugelassen. Cardiogr. III, IV, V zeigen uns, nun wie ungeheuer langsam die Erholung eintritt. Eigentlich ist in der Figur selbst von einer Erholung gar nicht die Rede. Cardiogr. III, welches erhalten ward, nachdem schon während 2 Minuten normales Blut eingeströmt war, giebt noch immer das Anhalten und das Steigen der Muscarinwirkung zu erkennen. Die Steigung wird durch den Umstand veranlasst, dass der Zeitpunkt, in welchem das Herz kein giftiges Blut mehr empfängt, nicht mit dem Punkt zusammenfällt, auf welchem der Strom des giftigen Bluts unterbrochen wird. Im Apparat muss das Blut einen gewissen Weg zurücklegen, bis es zum Herzen gelangt, und bei geringer Frequenz und sehr wenig ergiebigen Contractionen kann die Zeit, in welcher dieser Weg gemacht wird, 1—2 Minuten betragen. Cardiogr. IV, mehr als 7 Minuten später erhalten, zeigt noch gar keine Veränderung, und erst in Cardiogr. V (17 Minuten

Fig. VII.

Geschwindigkeit der Erholung nach Einwirkung von Muscarin-Blut, im Vergleich zur Geschwindigkeit der Erholung nach gleichzeitiger Einwirkung von Muscarin- und Digitalin-Blut.
(Isolirtes Froschherz.)

A. Muscarin-Blut (1 : 25000) allein.

I.

II.

III.

IV.

V.

Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 16 P. in 1 M	102 mm	IV. 8 P. in 1 M.	12 mm
II. 10 P. . . .	58 mm	V. 7—8 P. . . .	33 mm
III. 8 P. . . .	12 mm		

B. Muscarin-Blut und Digitalin-Blut.
(1 : 25000). (1 : 10000).

I.
II.
III.
IV.

Zeit 10" 20" 30" 40" 50" 1 Min. 10" 20" 30"

Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 17 P. in 1 M.	90 mm	III. 27 P. in 1 M.	25 mm
II. 20 P. . . .	78 mm	IV. 29 P.	85 mm.

A. I. Normal, gleich vor Einströmung des Muscarin-Bluts. II. 6' 16" nach derselben. — Dauer der Durchströmung 8' 2". — Menge des durchgeströmten Muscarins 0,56 mg. III. 2' 14" nach Durchströmung normalen Bluts. IV. 9' 44" nach derselben. V. 17' 24" nach derselben.

B. (dasselbe Herz). I. Gleich nach Einströmung Muscarin- und Digitalin-Bluts. II. 7' 40" nach derselben. III. 14' 45" nach derselben. — Dauer der Durchströmung 18'. Menge des durchgeströmten Muscarins 1,12 mg, des Digitalins 2,8 mg. IV. 2' 24" nach Durchströmung normalen Bluts.

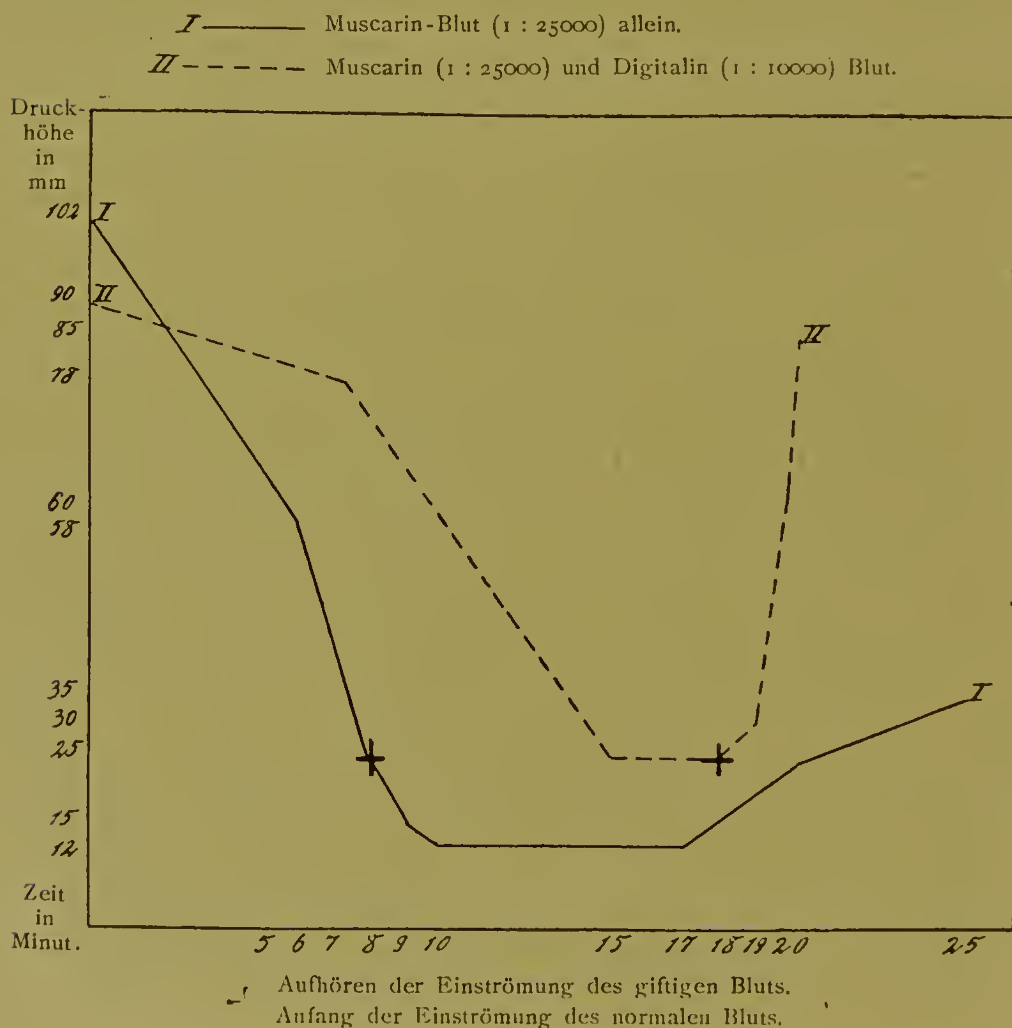
nach der Einströmung normalen Bluts erhalten) ist eine äusserst geringe Verbesserung bemerkbar, obgleich sich die Schädigung der Herzleistung noch immer als eine sehr beträchtliche erweist. Erst, nachdem das Herz unter hohem Druck von normalem Blut durchströmt wurde, und der Apparat theilweise aus einander genommen wurde, damit eine förmliche Durchspülung des Herzens stattfinden konnte, trat eine allmähliche und mehr oder weniger vollkommene Erholung innerhalb einer Stunde nach dem Aufhören des Versuchs ein.

Fig. 7 B. I zeigt uns die Curven des erholten Herzens im Augen-

Fig. 8.

Zeitlicher Gang der Druck-Ab- und -Zunahme unter und nach der Einwirkung des nur Muscarin und des gleichzeitig Muscarin und Digitalin enthaltenden Bluts.

(Isolirtes Froschherz.)



blicke, in welchem es von dem die beiden Gifte enthaltenden Blute (Muscarin 1 : 25 000, Digitalin 1 : 10 000) durchströmt wird. Die Frequenz ist wieder eine normale, der Druck ein recht befriedigender. Nicht so schnell, wie bei dem Muscarin allein, und erst nachdem bedeutend grössere Mengen des giftigen Bluts zum Herzen gelangt sind (1,12 mgr Muscarin, 2,8 mgr Digitalin), kommt der dem Herzen von den beiden Giften gebrachte Schaden zum Vorschein. Der Schaden ist so bedeutend, dass ungeachtet der vermehrten Frequenz, die Herzleistung bis auf ein Minimum herabgedrückt ist (B. III). Hört jetzt der Strom des giftigen Bluts auf, und wird normales Blut zugelassen, so erholt sich das Herz so schnell, dass in einigen Minuten die Herzleistung wieder fast normal ist, (B. IV), obgleich die noch immer recht bedeutende Herzfrequenz den Einfluss des Digitalins deutlich aufweist. Der Unterschied zwischen dem Verlauf der Vergiftung und der Entgiftung in den beiden Fällen lässt sich mit Bezug auf die Intensität der Herzcontraction, den sogenannten Druck, sehr übersichtlich graphisch darstellen, wie die vorhergehende Figur 8 zeigt

Der bedeutende Vortheil, welchen der Zusatz des Digitalins zum Muscarin für die Geschwindigkeit der Erholung darbietet, spricht sich in dem Verlauf der beiden Curven so übersichtlich aus, dass jede weitere Auseinandersetzung überflüssig scheint.

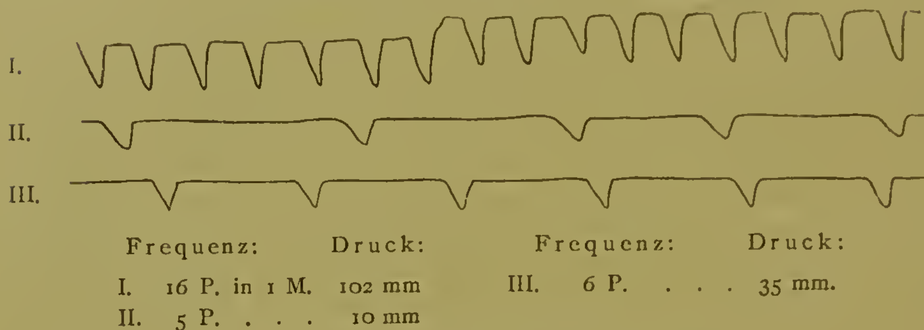
Schliesslich führe ich noch einen hierauf bezüglichen Versuch an, in welchem das Herz das eine Mal von Chininhaltigem Blut allein, das andere Mal von einem Blut durchströmt wird, welches neben Chinin Digitalin, den gegenseitigen Antagonisten, enthielt. Dieser Versuch ist in umstehender Fig. 9 wiedergegeben.

Die Curvenreihe A. beweist aufs Neue, dass selbst eine nicht einmal starke Chininlösung (1 : 16666 = 0,006 pCt.) für das isolirte Herz ein geschwind und intensiv wirkendes Gift genannt werden muss. Sowohl die dreimal verminderte Pulsfrequenz als der kolossale Druckabfall (innerhalb 5 Minuten fällt der Druck von 102 auf 10 herab) zeugen in A. II für die evidente Schädigung des Herzens. Nach 6,46 Minuten hört der Strom des Chininbluts auf und wird normales Blut zugelassen. Die Entgiftung des Herzens findet nur sehr langsam statt, und nach 19 Minuten (A. III) ist nur der Druck etwas gebessert, während die Verlangsamung des Pulses noch fast in unveränderter Weise fortbesteht. Diese Verlangsamung verliert sich selbst nicht, nachdem normales Blut während fast 2 Stunden zugelassen worden ist. Dennoch verbessert sich allmählich die Intensität jeder einzelnen Contraction, und als diese sich auf 70 stellt, wird das zweite Experiment mit einem Blut angestellt, welches gleichzeitig Chinin (1 : 16666) und Digitalin (1 : 10000) enthält. Erst sehr allmählich treten

Fig. IX.

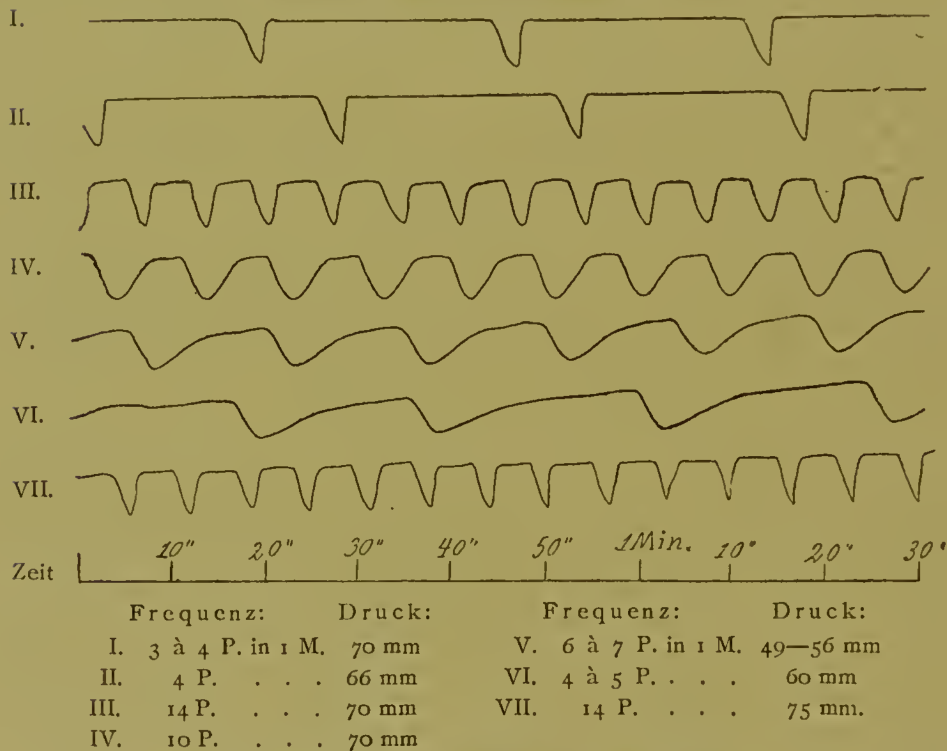
Geschwindigkeit der Erholung nach Einwirkung von Chinin-Blut allein im Vergleich zu derselben Geschwindigkeit nach Einwirkung von Chinin- und Digitalin-Blut.

A. Chinin (chin. hydrobromic.) (1 : 16666) allein.



Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 16 P. in 1 M.	102 mm	III. 6 P. . . .	35 mm.
II. 5 P. . . .	10 mm		

B. Chinin (1 : 16666) und Digitalin (1 : 10000).



Frequenz:	Druck:	Frequenz:	Druck:
I. 3 à 4 P. in 1 M.	70 mm	V. 6 à 7 P. in 1 M.	49—56 mm
II. 4 P. . . .	66 mm	VI. 4 à 5 P. . . .	60 mm
III. 14 P. . . .	70 mm	VII. 14 P. . . .	75 mm.
IV. 10 P. . . .	70 mm		

A. I. Normal, gleich vor der Einströmung Chinin-Bluts. II. 5' 9" nach derselben. — Dauer der Chinin-Einströmung 6' 46". III. 18' 58" nach dem Einfliessen normalen Bluts.

B. I. 10" vor der Einströmung des Chinin- und Digitalin-Bluts. II. 2' 2" nach der Einströmung des Chinin- und Digitalin-Bluts. III. 9' 48" nach derselben. IV. 17' 32" nach derselben. V. 21' 16" nach derselben. — Dauer der Chinin- und Digitalin-Einströmung 32' 40". Menge des Chin. hydrob. 1' 68" mg des Digitalins 2' 80" mg. VI. 12" nach Einfliessen normalen Bluts. VII. 18' 40" nach derselben.

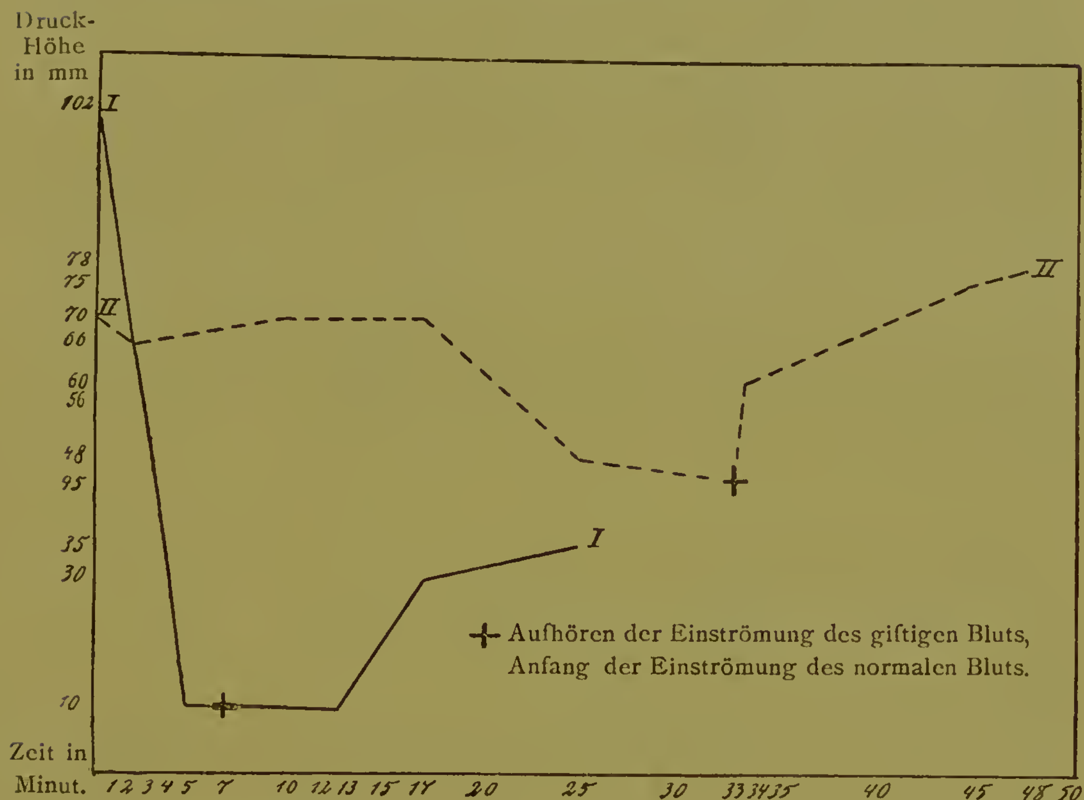
Fig. X.

Zeitlicher Gang der Druck-Ab- und -Zunahme unter und nach der Einwirkung des nur Chinin und des gleichzeitig Chinin und Muscarin enthaltenden Bluts.

(Isolirtes Froschherz.)

I ——————— Chinin-Blut (Chinin hydrobrom. 1 : 16666).

II - - - - - - Chinin u. Digitalin-Blut (Chin. hydrobr. 1 : 16666, Digit. 1 : 10000).



jetzt Veränderungen ein, welche sich hauptsächlich als eine Vermehrung der Frequenz (B. II. III) darthun, ohne dass der Druck irgend eine bemerkbare Modification erfährt. Allmählig ändert sich weiter bei vollkommen erhaltenem Druck das Verhältniss zwischen Systole, Diastole und Pause. Die Pause wird abgekürzt, und sowohl die Systole, aber besonders die Diastole hält länger an (B. IV). Nach 25 Minuten stellt sich bei abnehmender Frequenz jetzt auch eine allmählich wachsende Verringerung der Herz-Contractions-Intensität, des Drucks, ein, während zu gleicher Zeit die Pausen fast ganz verschwinden, und die Diastole in zwei Absätzen statt hat (B. V). Die Durchströmung des Chinin- und Digitalinhaltigen Bluts wird so lange fortgesetzt, bis die Frequenz noch weiter herabgesunken ist und der Druck sich auf 45 stellt (in der Figur nicht angegeben). In diesem Augenblick wird, nachdem der Strom des giftigen Bluts länger

als eine halbe Stunde mit dem Herzen in Berührung war, und fünfmal grössere Mengen Chinins als in A bei Weitem nicht im Stande waren, einen dem dort beobachteten gleichkommenden Schaden hervorzurufen, der Strom des giftigen Bluts unterbrochen, und normales Blut zugelassen. Sogleich nach dem Einfliessen des Bluts hebt sich der Druck (B. VI), obgleich die Herzfrequenz sich noch wenig verändert und sowohl Systole wie Diastole noch so lange andauern, dass sie ohne Pause in einander übergehen. Allmählich erholt sich aber das Herz so vollkommen und werden die Contractionen wieder so normal, dass innerhalb 15 Minuten nach dem Einströmen des normalen Bluts fast vollkommen dieselbe Frequenz, wie vor der Anstellung jeglichen Versuches, und ein höherer Druck als beim Anfang des in B verzeichneten Versuchs erreicht werden. Der günstige Effect des Zusatzes des Digitalin zum Chinin für die Geschwindigkeit der Erholung des Herzens bei der Entgiftung ist also auch hier unverkennbar und wird durch die graphische Darstellung, welche in Fig. 10 mit Bezug auf den Druck (die Intensität jeder Contraction des Herzens) entworfen ist, klar zu Tage gebracht.

Durch die vorliegenden Untersuchungen hoffe ich, den experimentellen Beweis gebracht zu haben:

1. dass es — wenigstens für das isolirte Froschherz — chemische Substanzen giebt, welche in ihrer Wirkung als gegenseitige Antagonisten betrachtet werden müssen;

2. dass unter dem Einfluss gleichzeitig wirkender[6]) gegenseitiger Antagonisten auf das isolirte Froschherz ein wichtiger oder vortheilhafter antagonistischer Effect sich erst dann erzielen lässt, wenn mittelstarke Lösungen eines in einer bestimmten Richtung (Herzlähmung, Pulsbeschleunigung) wirkenden Giftes mit diluirten und sehr diluirten Lösungen des in entgegengesetzter Richtung wirkenden Giftes verbunden werden. Bei dieser Combination können sich Effecte herausstellen, in welchen die Wirkungen der gesonderten Antagonisten so gut wie ganz verdeckt sind, und können Dosen des lähmenden Giftes vertragen werden, welche ohne den Zusatz des gegenseitigen Antagonisten das Absterben des Organs unabwendbar herbeiführen;

---

[6]) Es bedarf wohl nicht der Bemerkung, dass Muscarin- und Chininlösungen einerseits, und Digitalinlösung andererseits sich im chemischen Sinne einander ganz indifferent gegenüberstehen. Von der Bildung eines Niederschlags u. s. w. ist wie ich mich noch absichtlich überzeugte, selbst bei einprocentigen Lösungen dieser Substanzen keine Rede.

3. dass der Schaden, welchen das Froschherz unter dem gleichzeitigen Einfluss gegenseitiger Antagonisten erfährt, jedesmal geringer ist als derjenige, welchen es von dem lähmenden Gift allein in derselben Concentration ohne Zusatz des Antagonisten erleidet, indem die Entgiftung im ersten Fall viel schneller und viel vollkommener stattfindet als in dem zweiten.

Strychnine as a Respiratory Stimulant

by

Horatio C. Wood,

M. D. L. L. D. (Yale), Professor of Pharmacology, and Clinical Professor of Nervous Diseases, in the University of Pennsylvania.



The most unexpected result arrived at in the experiments made for my address before the International Medical Congress, 1890, was the effects of strychnine in reviving failing respiration during Anaesthesia. This result naturally suggested that the alkaloid would be of service as a respiratory stimulant in various narcotic poisonings. To test this, I have made two series of experiments upon dogs and cats in the Physiological Laboratory of the University of Pennsylvania.

In the first series, morphine was used as the narcotic. After the respiration had been greatly reduced, intravenous injections of a strychnine salt were given. The result was most marked in increasing the rate, and to a still greater degree the depth and power, of





Fig. 1.

Before the injection; at this time respiration occurred paroxysmally at intervals of many seconds; tracing shows part of an interval and the whole of a breathing paroxysm.



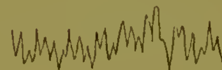


Fig. 2.

A few minutes after the injection; at this time respiration was steady.

the respiratory movements. The appended reproductions of tracings show the effect of the intravenous injection of the onehundredth of a grain of the sulphate of strychnine in a dog narcotized with morphine. (Fig. 1 & 2).

The influence of strychnine as a practical physiological antagonist to chloral, is well known, and I was therefore not at all surprised to find that the effect of strychnine upon the respiration in chloral poisoning is even greater than in morphine poisoning, as is shown in the appended tracing. (Fig. 3—5.)



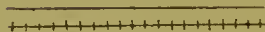


Fig. 3.

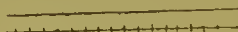


Fig. 4.



Fig. 5.

No. 3. shows the respiration before chloral was given.

No. 4. shows the respiration during the chloral narcotism.

No. 5, shows the respiration after the exhibition of strychnine.

In these experiments no attempt was made to accurately measure the amount of air inspired, but the Marey tambour was so adjusted to work with regularity, and the excursions of the needle represent the respiratory movements with sufficient accuracy for practical purposes.

In order for the effect of strychnine upon the respiration to be pronounced, it is necessary to give the alkaloid in large doses, and the respiratory movements are most active and most violent immediately before the coming on of the convulsive period, as is shown in the following tracing. (Fig. 6 & 7.)

It is, however, possible to exert with strychnine a very pronouced respiratory influence, without producing distinct convulsions. Thus, in the dog whose respiratory and circulatory phenomena are represented in the tracing Number 1 and 2, the motor phenomena did not pass beyond a few couvulsive tremors and shudders, and were not sufficient at any time to endanger life.

The lessons of the physiological laboratory in regard to strych-

nine poisoning have been carried over into practical medicine by Dr. Clara Dercum, whose case, it is but fair to state, occurred before I had made any experiments upon the use of strychnine in morphine poisoning.

A woman forty-four years old, took a dose of laudanum representing about six grammes of the crude opium. Vomiting did not occur until some hours after the ingestion of the poison, which was probably all absorbed. Fifteen grains of caffein were given by the mouth, and five grains hypodermically; five-twelfths of a grain of sulphate of atropine was also injected under the skin; but not withstandig, six hours after the patient was first seen by the physician,

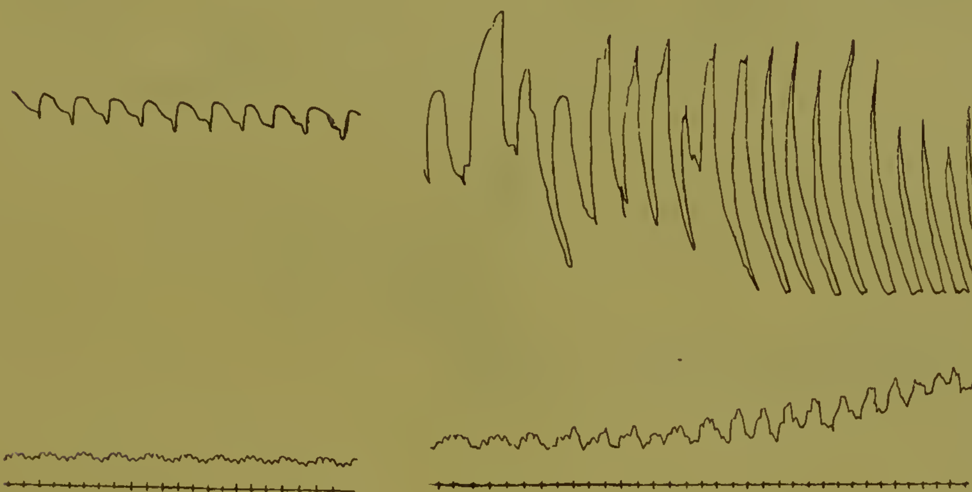


Fig. 6.

Dog narcotized with morphine.

Fig. 7.

Tracing just before Convulsions, immediately after washing jugular vein with water.

the respirations were only five in two minutes and exceedingly shallow. A hypodermic injection of one-sixteenth of a grain of the sulphate of strychnine, with one-thirtysecond of a grain of atropine was then administered. An hour after this, the respirations were noted to be deeper and fuller, though not more frequent. For the next five hours the strychnine and atropine were repeated hourly, the result being a slow increase in the rapidity and fulness of the respirations, which six hours after the first injection of strychnine had reached eight per minute. The physiological effects of the strychnine now began to manifest themselves in convulsive twitchings of the hands, and in retraction of the head, but did not become more severe, and without further medication the patient slowly grew better, so that eleven hours after the first injection of strychnine she was able to swallow freely, although her respirations were still about

twelve per minute, and her mind was somewhat confused. Seven-sixteenths or nearly one-half of a grain of sulphate of strychnine were altogether given.

The value of strychnine as a respiratory stimulant seems to me fully established. It appears to be more potent than atropine, but whether it will be in its turn supplanted by cocaine is at present writing uncertain.

Horatio C. Wood M.D. LL.D
University of Pennsylvania
Philadelphia
U.S.A.
March. 21. 1891

Ein einfachstes Haemochromoskop

von

Dr. Georg Eduard Rindfleisch,
Professor in Würzburg.



Die Medicin ist eine Naturwissenschaft und ihre Methoden können keine anderen als die aller anderen Naturwissenschaften sein!

Das war das Programm, mit welchem vor nahezu vierzig Jahren unser verehrter Meister die Stellung scharf bezeichnete, welche er den herrschenden Schulen gegenüber einzunehmen gedachte. Häufen wir geduldig Beobachtung auf Beobachtung, reihen wir hastlos Versuch an Versuch, so wird von selbst der Augenblick kommen, wo wir grössere Umschau halten und das Bleibende in der Flucht der Erscheinungen erkennen werden. Was frommt es, voreilig „Gesetze" zu finden, wenn man keinen unbefangenen Schritt weiter thun kann, ohne alsbald auf Ausnahmen von dem Gesetze zu stossen? Freilich kann und soll der Kranke nicht darauf warten, bis auf dem langen und mühseligen Wege der Naturforschung das Heilmittel gefunden sein wird, welches ihn mit mathematischer Gewissheit gesund macht; in der Therapie müssen wir uns vorerst auf die Wirksamkeit der erprobten und noch zu erprobenden Arzneien verlassen. Wir geben auch zu, dass es dem kämpfenden Arzte ein Bedürfniss ist, sich einem kämpfenden Feind, einem Ens morbi, gegenüber zu fühlen; was wir aber durchaus ablehnen müssen, ist die „voreilige" Construction derartiger Entitäten, weil sie durch Voreingenommenheit der Auffindung der wirklichen Natur der Krankheit den Weg versperren.

Ich will nicht den Siegeslauf beschreiben, welchen die Schule Virchow's unter diesem Programm durchmessen hat. Wer redet heute noch von den vermeintlichen Specifitäten der damaligen Zeit,

insbesondere von der Ontologie der Krasen und Exsudate, während sich im Wege der geduldigen Forschung ganz von selbst die grossartige Entdeckung wirklicher Species morbi in Gestalt der pathogenen Pilze eingestellt hat. Virchow's Schule aber blüht jetzt schon in der dritten Generation und bringt ihrem Meister zur Feier seines siebzigsten Geburtstages die tiefempfundensten Glückwünsche dar.

Ich wollte an seinem Ehrentage auch nicht fehlen und deshalb war es mir lieb, dass ich gerade mit der Zusammenstellung eines kleinen Apparates fertig war, welcher die Beurtheilung des Haemoglobingehaltes des Blutes aus der Farbenintensität so erleichtern soll, dass auch der beschäftigste praktische Arzt dieselbe unschwer ausführen kann.

Die bisher üblichen Methoden der Haemochromoscopie schreiben die Entnahme des Blutes mittels Pipette von einem an der Fingerbeere, nach gemachtem Einstich, hervorquellenden Bluttropfen vor und die sofortige Vermischung des Blutes mit destillirtem Wasser. Dabei muss man eilen, denn das Blut droht in der Pipette zu gerinnen und ist dann nicht mehr zu gebrauchen. Auch die weitere Verarbeitung der Mischung muss alsbald erfolgen, weil sonst eine Trübung derselben durch Fäulniss zu befürchten ist.

Ich schlage nun vor, das Blut von der Fingerbeere mit Fliesspapier anzusaugen, trocken werden zu lassen und die Verarbeitung zu einer beliebigen späteren Stunde vorzunehmen.

Als ich vor einiger Zeit einen Fall von Leukaemie zu seciren hatte, machte ich die Herren, welche zusahen, auf den grossen Unterschied aufmerksam, welcher bezüglich der Intensität der Farbe zwischen den Flecken besteht, welche das leukaemische Blut auf einem angedrückten Handtuch zurücklässt und denjenigen, welche von normalem Blut herrühren. Hinterher fiel mir ein, dass man auf diese Wahrnehmung füglich eine einfache Methode der Haemochromoscopie gründen könnte, wenn es nämlich gelänge, Blutstropfen von der Fingerbeere in Fliesspapier so aufzufangen, dass in gleich grossen Stücken Fliesspapier gleiche Quantitäten Blut enthalten wären und der aus ihnen mit destillirtem Wasser ausgelaugte Blutfarbstoff direct mit dem Normalmaass verglichen werden könnte. Dazu müsste das Fliesspapier von sehr gleichmässiger Dicke und Porosität und die Blutstropfen nicht gar zu klein sein, damit das Papier im Bereich von etwa einem Quadratcentimeter vollständig aber ohne Ueberschuss durchdrungen würde. Mit diesem vorläufigen Programm ging ich an die Ausarbeitung der Methode, welche ich nun ohne weiteren Umschweif darzulegen gedenke.

Das gewöhnlich gebrauchte Fliess- oder Filtrirpapier ist für unseren Zweck nicht zu verwenden. Man braucht es nur gegen das

Licht zu halten, um schon mit blossem Auge durchsichtige und weniger durchsichtige, also dünnere und dickere Stellen zu unterscheiden, die natürlich auch eine verschieden grosse Quantität angesogenen Blutes binden müssen. Brauchbar ist nur das beste rauhe Zeichenpapier in gänzlich ungeleimtem Zustande, wie man es in der Regel nur aus den Papierfabriken selbst beziehen kann. Die vorgeschrittene Technik der Papierfabrikation erlaubt uns aber in dieser Beziehung die weitgehendsten Ansprüche. Ich erhielt eine passende Qualität durch Gefälligkeit aus den grossen Winter'schen Papierfabriken zu Wertheim bei Hameln.

Man hält sich nun einen Vorrath von Markstück-grossen Papierstückchen, die man am besten in dem abgehobenen Boden des Etuis aufhebt, in welches der kleine Apparat eingeschlossen ist, den ich angegeben habe.

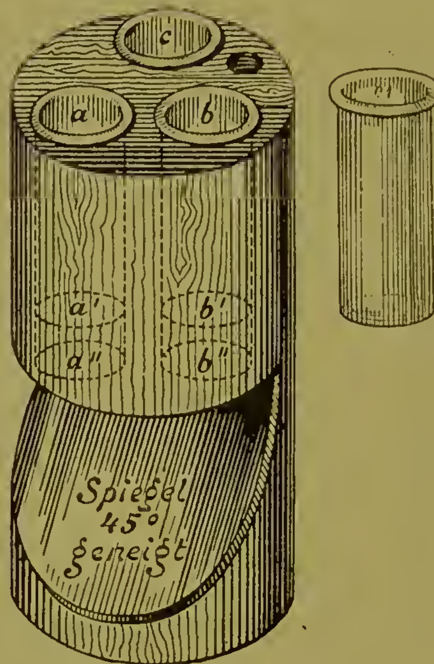
Will man dann zur Entnahme der Blutprobe schreiten, so legt man die Papierstückchen immer zwei und zwei aufeinander, im Ganzen etwa 6 Paare, vor sich hin und macht den Einstich mit einer zwei- oder dreischneidigen Nadel. Eine runde Nadel verdrängt die Blutgefässe mehr, als sie sie durchschneidet. Streicht man jetzt den Finger ein weinig in distaler Richtung, so wird sich bald ein erster Blutstropfen einstellen. Man lässt ihn sich gehörig ausbilden und drückt dann das erste Paar Papierstückchen gleichzeitig sanft an. Dabei saugt das unterste Papierstückchen das Blut in erster Linie an, während der Ueberschuss von dem zweiten Papierstückchen aufgenommen wird. Das wiederholt man mit dem zweiten, dritten und vierten Blättchenpaare, überhaupt so lange, als sich noch grössere Tropfen Blutes gewinnen lassen, und hat dann drei bis fünf brauchbare Objecte zum Vergleiche mit dem Blute eines im Alter nahe stehenden, jedenfalls gleichgeschlechtlichen und gesunden Individuums, das sich in der Verwandschaft oder Freundschaft des Kranken gern zu diesem kleinen Liebesdienste erbietet. Die Papierstückchen lässt man nun trocken werden und kann sie dann in der Brieftasche mit nach Hause nehmen. Ich glaube nicht, dass man die Entnahme des Blutes in einer noch weniger umständlichen und dem Geschmack des Patienten mehr zusagenden Weise ausführen kann. Nur darf man beim Einstechen der Nadel nicht ängstlich sein; der Schmerz ist bei zaghaftem Einstechen langwieriger und die Wunde bei nicht genügend tiefem Einstich nicht ergiebig genug, so dass die Operation wiederholt werden muss.

Hat man nun tagsüber einmal Zeit zur Untersuchung, so legt man die Papierstückchen vor sich auf einen ledernen Riemen und schlägt mit einem Locheisen von 7 mm Durchmesser die Mitte der angetrockneten Blutstropfen heraus. Man muss die Ränder nicht

mit in die kleine Scheibe aufnehmen und sich vorher überzeugen, dass das Blut auch ganz durchgedrungen ist und die Rückseite des Papiers keine weissen Stellen hat, was bei einem zu dicken Fliesspapier leicht der Fall ist.[1])

Jetzt wählt man zwei der ausgeschlagenen Scheibchen von dem kranken Blut und eine von dem gesunden Blut und geht damit zum Haemochromoscop über.

Dasselbe besteht aus einem runden Holzcylinder von 6 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser. Derselbe trägt unter seiner Mitte einen keilförmigen Ausschnitt, welcher 2,5 cm tief eindringt, so dass ein 1 cm



dickes Verbindungsstück zwischen dem oberen und dem unteren Theile des Cylinders stehen bleibt (s. Fig.). Die obere Begrenzungsfläche dieses Luftkeiles ist horizontal, die untere unter einem Winkel von 45° geneigt. Letztere ist mit einem Spiegel ganz bedeckt. Ueber diesem Spiegel ist die obere Hälfte des Holzcylinders von zwei senkrechten Löchern durchsetzt, welche 12 mm Durchmesser haben und zur Aufnahme zweier kleiner Glascylinder bestimmt sind. Die Glascylinder haben einen ebenen Boden und leicht umgebogenen Rand, wie die Bechergläser und sind 3 cm hoch (s. Abbildung). Eine dritte

[1]) Die in den Würzburger Papierläden käuflichen Fliesspapiere fand ich sämmtlich viel zu dick.

gleich grosse Oeffnung endigt blind im Holz und ist zur Aufnahme eines dritten Glascylinders bestimmt. Ein kleines ganz durchgehendes Bohrloch nimmt ein Glasstäbchen auf, welches bei der Arbeit Verwendung findet. Das Ganze wird in einem röhrenförmigen Etui aufbewahrt, welches oben und unten mit einem übergreifenden Deckel abgeschlossen wird. Dass diese Deckel zur Aufbewahrung der Fliessblattstückchen verwendet werden können, wurde schon gesagt; ausserdem brauchen wir noch eine Pravaz'sche Spritze mit gutschliessendem Stempel.

Man setzt nun die drei kleinen Glascylinder vor sich hin und füllt in jeden so viel Wasser, als die Pravaz'sche Spritze fasst, wobei sorgfältig auf die Entfernung etwaiger Luftblasen zu achten ist, damit in jedem Gläschen genau gleiche Quantitäten Wasser enthalten sind. Auch muss die Weite der Gläschen so genau übereinstimmen, dass die abgemessenen Flüssigkeiten gleich hoch in allen dreien stehen; alles Dinge, die sich leicht erreichen lassen.[2]) Jetzt legt man in je eines der Gläschen ein ausgeschlagenes Blut-Papierscheibchen, so zwar, dass ein Gläschen ein Scheibchen vom gesunden Blut, je zwei eines vom kranken Blut enthalten. Man taucht die Scheibchen mit dem Glasstab unter und wartet eine Viertelstunde. Dann hat sich der Blutfarbstoff zumeist gelöst und kann durch Malaxiren mit dem Glasstab vollends aus dem Papier herausgedrückt werden. Die farblos gewordenen Papierchen werden entfernt; dann überzeugt man sich noch einmal, dass die Flüssigkeit in den Gläschen gleich hoch steht und setzt dann das Gläschen mit dem gesunden Blut in die eine und eines der Gläschen mit krankem Blut in die andere der beiden durchgehenden Oeffnungen. Stellt man jetzt den Apparat auf dem Fensterbrett auf, wo vom Spiegel das volle Himmelslicht von unten her durch die Gläschen hindurchgeworfen wird, so wird es dem senkrecht darüber befindlichen Auge nicht schwer fallen, selbst kleine Farbendifferenzen der beiden Flüssigkeiten festzustellen. Zur Noth kann man auch noch das röhrenförmige Futteral von oben etwas herüberschieben, in der Dunkelheit treten die Farben noch schöner hervor.

Wir brauchen uns aber mit der blossen Constatirung der Oligochromhaemie nicht zu begnügen, sondern können auf folgende Weise auch den Grad derselben feststellen.

Wenn ich meine Pravaz'sche Spritze mit Wasser ganz gefüllt und mit einer gewissen Einstichcanüle armirt habe, kann ich aus der senkrecht abwärts gehaltenen gerade hundert Tropfen Wasser herausdrücken. Eine andere Spritze mit anderer Canüle mag 90 oder

[2]) Ich habe mir eine kleine Zahl derartiger Apparate von Würzburger Geschäftsleuten herstellen lassen (Glasbläser, Schreiner, Drechsler und Buchbinder) und bin recht zufrieden. Der ganze Apparat wird kaum eine Mark kosten.

110 Tropfen hergeben, immer aber erhielten wir in der Tropfenzahl einen constanten Nenner zur Eintheilung des ganzen Spritzeninhalts. — Nehme ich nun die Flüssigkeit aus dem zweiten Gläschen mit krankem Blut in die Spritze und tropfe mit der senkrecht gehaltenen soviel zu der im ersten Gläschen enthaltenen hinzu, bis die Farbe in beiden Probecylindern gleich ist, so brauche ich mir bloss die Zahl der hinzugekommenen Tropfen zu merken und sie zu den, scilicet 100, schon vorhandenen hinzuzuaddiren, um einen neuen Nenner zu bekommen, der mit der Zahl der hinzugekommenen Tropfen als Zähler den Bruch angiebt, um welchen das kranke Blut an Blutfarbstoff ärmer ist als das normale.

Habe ich beispielsweise 20 Tropfen hinzufügen müssen, so habe ich $^{20}/_{120} = ^{1}/_{6}$ zu wenig Blutfarbstoff gefunden.

Die Genauigkeit, mit welcher das Auge Farbendifferenzen in dem von mir gewählten Durchschnittsmaasse der Verdünnung unterscheidet, ist für das ärztliche Bedürfniss ausreichend gross. Man besitzt ein einfaches Mittel, um dieselbe zu prüfen. Theilt man nämlich die eine von mehreren der demselben Blut entstammenden Blutpapierscheibchen in 12 Sectoren und schneidet einen davon heraus, so giebt die also verkleinerte Scheibe bei der Extraction eine deutlich wahrnehmbar hellere Färbung als eine der unversehrten Scheiben. Da nun aber Verminderungen des Farbstoffgehaltes um $^{1}/_{12}$ noch in die Breitegrade der Gesundheit fallen und die einfache Chlorose schon $^{1}/_{5}$—$^{1}/_{3}$ Farbstoffdefecte zeigt, während die schwereren Anämien bis zu $^{5}/_{6}$ Farbstoffdefecten gehen können, so erhellt daraus, dass unsere Methode für die ärztliche Praxis ausreichende Resultate giebt.

Man sagt freilich, was sich in der ärzlichen Praxis einleben soll, das müsse so leicht gehen wie das Aus- und Anziehen der Hausschuhe. Nun ich denke, das kleine Haemochromoscop, welches ich den Herren Collegen empfehle, stellt nicht viel grössere Ansprüche an ihre Geduld.

Dr. E. Rindfleisch

Würzburg, d. 20 März 1891

Die Entwicklung der Lehre von den motorischen Kehlkopflähmungen seit der Einführung des Laryngoscops

von

Felix Semon,
M. D., F. R. C. P. London



„Es hat sich unter uns das grosse Heer der Specialitäten entwickelt, und es würde vergeblich sein, jedenfalls unfruchtbar, diesem Streben entgegen zu treten, aber ich glaube doch, es hier aussprechen zu sollen, und ich hoffe Ihrer aller Beifall sicher zu sein, wenn ich sage, dass keine Specialität gedeihen kann, welche sich gänzlich loslöst von dem Gesammtkörper der Wissenschaft, dass keine Specialität wirksam und segensreich sich entwickeln kann, wenn sie nicht immer von Neuem schöpft aus dem gemeinsamen Born, wenn sie sich nicht verständigt mit den anderen Specialitäten, wenn sie alle sich gegenseitig helfen und dadurch wenigstens, was sie für die Praxis vielleicht nicht immer nöthig hätten, doch für das Wissen jene Einheit erhalten, auf der unsere Stellung nach Innen — und ich kann auch wohl sagen — nach Aussen beruht."

Rudolf Virchow, (Festsitzung der Berliner medicinischen Gesellschaft, am 28. Oktober 1885. Vgl. Berliner klinische Wochenschrift 1885 p. 775.)

Es dürfte auf den ersten Blick seltsam scheinen, dass ich als Gegenstand meines Beitrages für die Festschrift zu Ehren desjenigen Mannes, den wir alle als den Hauptvertreter der Einheit der medicinischen Wissenschaft verehren, die Entwicklungsgeschichte eines einzelnen Kapitels eines Specialzweiges der Medicin gewählt habe. Aber diese Wahl ist mit gutem Bedacht geschehen. Denn ganz abgesehen von dem Interesse, das gerade dieses Kapitel der Laryngologie nicht nur für den Kehlkopfarzt, sondern auch für den Anatomen, den Physiologen, den Kliniker, den Neurologen und den Pathologen darbietet, und abgesehen davon, dass meines Wissens der Versuch noch nicht gemacht worden ist, seine Entwicklung im Laufe der letzten dreissig Jahre in übersichtlicher Form darzustellen, lehrt seine Geschichte in überzeugendster Weise, wie berechtigt, ja wie nothwendig die Warnung des verehrten Mannes war, die ich als Motto diesem Beitrag vorangestellt habe.

Beredter als irgend welche theoretische Reflectionen zeigt sie, welche Gefahren damit verbunden sind, wenn in einer der Specialwissenschaften auf Grund geistreicher Hypothesen der Versuch gemacht wird, für diese Wissenschaft eine eigene Pathologie begründen zu wollen; wie sehr durch solche Versuche der Fortschritt unseres Wissens gehemmt und verzögert wird; wie nothwendig es ist, sich auch bei der Betrachtung anscheinend völlig neuer und bis dahin unbekannter Phänomene stets vor Augen zu halten, dass dieselben schliesslich in einer Weise zu erklären sein dürften, welche nicht im Gegensatz zu unserem gesicherten Wissen auf anderen analogen Gebieten steht.

In diesem Sinne hoffe ich, dass der folgende bescheidene Beitrag nicht aus dem allgemeinen Rahmen dieser Festschrift herausfallen und vor allen Dingen meinem hochverehrten Lehrer selbst nicht unwillkommen sein wird.

Ich werde mich im Folgenden bemühen, die Entwicklungsgeschichte der Lehre von den motorischen Kehlkopflähmungen seit der Einführung des Laryngoscops bis zum Ende des Jahres 1890 so sachgemäss zu schildern als möglich.

Selbstverständlich betrachte ich es dabei nicht als meine Aufgabe, jeder einzelnen Arbeit über die motorischen Kehlkopflähmungen zu gedenken, die seit der Einführung des Laryngoscops veröffentlicht worden ist. Das würde auf eine Art von Jahresbericht hinauslaufen, und solcher Berichte haben wir genug in den Centralblättern und Sammelwerken aller Länder. Die Aufgabe, welche ich mir gestellt habe, besteht vielmehr darin: in grossen Zügen die Entwicklungsgeschichte dieses ganzen Kapitels zu schildern, und nur derjenigen Arbeiten eingehender zu gedenken, welche, meines Erachtens, wirklich zu dieser Entwicklung beigetragen haben.

Natürlich werden die Meinungen darüber, welches diese Arbeiten sind, auseinander gehen, und der Eine mag dieser, der Andere jener Arbeit grössere oder geringere Bedeutung zuerkennen, als ihr in den folgenden Zeilen zugesprochen ist.

Aber wie ich schon bei einer anderen Gelegenheit[1]) in ähnlichem Falle behauptet habe: das sind Punkte, in denen Jedermann das Recht der eigenen Meinung hat, und ich kann nur versichern, dass ich nach bestem Ermessen und von dem Wunsche beseelt, nach jeder Richtung hin Gerechtigkeit zu üben, verfahren habe.

[1]) Internationales Centralblatt für Laryngologie. 1885, Bd. 2, p. 319.

Mit alleiniger Aufnahme der Lehre von den gutartigen Neubildungen des Kehlkopfs, hat wohl kein Kapitel der Laryngologie so viel Gewinn von der Einführung des Laryngoscops gezogen als dasjenige der motorischen Lähmungen des Kehlkopfs. Denn wenn die anderen vornehmsten Krankheiten dieses Organs, wie die Tuberculose, die Syphilis, die bösartigen Neubildungen etc. in ihren Begleitssymptomen auch früher schon Anhaltspunkte für die wahre Natur des Kehlkopfleidens darboten, so sind die Haupt- oder vielmehr die einzigen Symptome, durch welche sich diese Lähmungen nach aussen zu manifestiren pflegen, — nämlich Stimmstörung, Stimmlosigkeit, Athembeschwerden — so vieldeutiger Natur, dass sie ebenso gut einer entzündlichen Läsion oder einem Neubildungsprocess zukommen können als einer Paralyse. Man war daher in der praelaryngoscopischen Zeit vollständig auf Vermuthungen hinsichtlich der Natur des Kehlkopfleidens angewiesen, mit welchem man es in den einschlägigen Fällen zu thun hatte, und v. Ziemssen hat völlig Recht, wenn er in der Einleitung zu dem Kapitel über die Motilitätsneurosen in seinem Sammelwerke direkt ausspricht[2]), dass die ältere Litteratur über dieses Kapitel ohne Bedeutung ist.

Der Ruhm, als Erster laryngoscopisch eine Lähmung im Kehlkopf diagnosticirt zu haben, gebührt, soweit mir bekannt, meinem unvergesslichen Lehrer, L. Traube. In „Göschen's Deutscher Klinik"[3]) schilderte er den laryngoscopischen Befund in zwei Fällen von Aneurysma des Aortenbogens, nämlich Lähmung des linken Stimmbandes, und bemerkte in seinen epikritischen Bemerkungen ausdrücklich, dass er durch den laryngoscopischen Befund sofort auf die mögliche Anwesenheit eines Aneurysma aufmerksam gemacht worden sei. Es ist eben so bezeichnend wie interessant, dass somit schon in den beiden ersten laryngoscopisch sicher gestellten Fällen von Kehlkopflähmung der diagnostische Werth der Methode hervorgehoben wurde.

In den nächsten Jahren mehrte sich schnell die Anzahl laryngoscopischer auf motorische Bewegungsstörungen bezüglicher Mittheilungen. Im Jahre 1863 erschienenen Gerhardt's klassische „Studien und Beobachtungen über Stimmbandlähmung"[4]), in welchen neben einer Fülle interessanter einzelner Beobachtungen bereits der Grundsatz hervorgehoben wurde, dass bei Stammeslähmungen einzelne Zweige des Vagus und Recurrens entweder gesondert oder wenigstens in ungleichem Grade betroffen werden könnten, eine An-

---

[2]) Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. 4. Bd., Kapitel 1, p. 440, 1876.

[3]) Jahrgang 1860, No. 11, 1861, No. 27.

[4]) Virchow's Archiv, Bd. 27, S. 68, and 296, 1863.

sicht, welcher noch 6 Jahre später Navratil[5]) und noch 17 Jahre später Bosworth[6]) entschieden entgegen traten.

Von diesem Augenblick an vergrösserte sich schnell die Anzahl casuistischer Mittheilungen über Stimmbandlähmung, und den Jahren 1863 bis 1876 haben wir eine ganze Reihe einschlägiger werthvoller Mittheilungen zu verdanken, welche unsere Kenntniss über die einzelnen Formen der Kehlkopflähmung bereicherten, ohne indessen allgemein gültige Grundsätze über die Gesetze, unter welchen diese verschiedenen Lähmungsformen zu Stande kommen, aufzustellen. Ausser Gerhardt, der diesem Kapitel fortgesetzt bis auf die Gegenwart sein Interesse zugewandt hat[7]), dürften hier besondes Schnitzler,[8]) Bäumler,[9]) George Johnson,[10]) v. Ziemssen,[11]) Morell Mackenzie und Evans,[12]) Riegel,[13]) Oliver,[14]) Nicolas Duranty[15]) zu nennen sein.

Eine principielle Bedeutung kommt speciell den genannten Beiträgen von Bäumler und George Johnson zu, indem diese beiden Autoren schon zu jener frühen Periode unseres modernen Wissens von den Kehlkopflähmungen zeigten, dass eine einseitige Vagusaffection unter gewissen Umständen zu doppelseitiger Stimmbandlähmung, resp. zu Lähmung auf der einen und Krampf auf der anderen Seite, führen könne. Ihre Beobachtungen sind später von Mc. Call Anderson,[16]) Whipham[17]) und Kurz[18]) bestätigt worden, während die von Schnitzler[19]) und Sommerbrodt[20]) be-

---

[5]) Berliner klinische Wochenschrift, 1869, p. 383.

[6]) New-York Medieal Journal, Nov. 1880, p. 460.

[7]) Vgl. z. B. „Ueber Diagnose und Behaudlung der Stimmbandlähmung", Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge, No. 36, 1872. „Laryngologische Beiträge", Deutsehes Archiv für klin. Medicin, 1873, Bd. 11, p. 575. „Stimmbandlähmung und Icterus", Deutsche med. Woch. No. 10, 1887 etc. etc.

[8]) „Ueber Stimmbandlähmung". Wiener medicinische Presse, 1866, No. 417 ff.

[9]) „Ueber Stimmbandlähmung". Deutsches Arehiv für klin. Med., No. 2, p. 515, 1867, und Transactions of the Pathological Soeiety of London, vol. 23, p. 66.

[10]) Trans. Path. Soc. vol. 24, p. 42.

[11]) „Stimmbandlähmungen". Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 4, p. 376.

[12]) „Cases of Laryngeal Paralysis". Medieal Times and Gazette, 3. April 1869.

[13]) „Ueber Recurrenslähmungen". Deutsches Archiv für klin. Medicin, Bd. 6, p. 37, 1869.

[14]) „Cases of Aphonia from Paralysis of Intrinsic Muscles of the Larynx". Amer. Journ. of Med. Seienee, p. 305, 1870.

[15]) „Diagnostique de la paralysie motrice des muscles du laryux". Paris 1872.

[16]) Edinburgh Medieal Journal. Juli 1881.

[17]) „Transaetions of the Pathol. Society". 1882, vol. XXXIII, p. 82.

[18]) Sperimentale. März 1884.

[19]) Wiener Med. Presse. No. 20, 1882.

[20]) Berliner klin. Wochenschrift. No. 50, 1882.

schriebenen Fälle, in welchen nach der Meinung der letztgenannten Autoren eine einseitige Recurrenslähmung ebenfalls eine doppelseitige Stimmbandlähmung zur Folge gehabt hatte, auf irriger Auffassung beruhten, wie ich[21]) im Anschluss an den Sommerbrodt'schen Fall nachwies.

In die Periode zwischen 1860 und 1870 fällt das Erscheinen einer ganzen Reihe moderner Lehrbücher über Kehlkopfkrankheiten, in welchen sämmtlich der Kehlkopflähmungnn in mehr oder minder ausführlicher Weise gedacht wird.

Die Palme unter diesen dürfte das Türck'sche Werk[22]) verdienen, in welchem sich nicht nur eine Reihe interessanter und genauer Beobachtungen einzelner Fälle, begleitet von vorzüglichen Illustrationen, findet, sondern in dem auch bereits der Versuch einer ätiologischen Anordnung und strenger Theilung der einzelnen Formen der Lähmung gemacht wird.

Das Jahr 1866 brachte die Veröffentlichung eines kleinen Werkes von Morell Mackenzie[23]) über Nervenstörungen des Kehlkopfs, welches sich durch Reichthum an interessanten Einzelbeobachtungen auszeichnet und speciell auf die Methode der directen Elektrisirung der Stimmbänder mittelst der von dem Autor erfundenen Kehlkopfelectrode eingeht, dabei aber unter dem Uebelstande leidet, dass durchgehend die organische Stammeslähmung der Kehlkopfnerven mit den functionellen Lähmungen der Glottisverengerer zusammen geworfen wird. Der gleiche Irrthum beraubt auch das fleissige Capitel über die Lähmungen des Kehlkopfs in dem grossen J. Solis-Cohen'schen[24]) Werke zum grossen Theile seines Werthes.

Speciell zu erwähnen sind aus dieser Periode noch die experimentellen Arbeiten von Philipp Schech[25]) und G. Schmidt,[26]) von denen namentlich die erstgenannte von klassischer Bedeutung für die Laryngoscopie bleiben wird, da sie, abgesehen von ungemein fleissigem Litteraturstudium, eine Fülle sorgsam durchgeführter und kritisch erwogener Experimente hinsichtlich der Functionen der einzelnen Nerven und Muskeln des Kehlkopfs und der Bedeutung dieser physiologischen Thatsachen für die Pathologie der Kehlkopflähmungen enthält.

---

21) Ibidem. No. I, 1883.

22) Klinik der Krankheiten des Kehlkopfes. Wien, 1866.

23) „Hoarseness, Loss of Voice and Stridulous Breathing in relation to Nerve and Muscle Affections of the Larynx." London, Churchill & Sons, 1868.

24) „Diseases of the Throat & Nasal Passages." Second edition Philadelphia, 1879.

25) „Ueber die Functionen der Nerven und Muskeln des Kehlkopfs." Habilitationsschrift. Würzburg 1873.

26) „Laryngoscopie an Thieren." Berliner Wochenschrift, 3. October 1873.

Besonders interessant ist es, dass Schech schon von der reflectorischen Erregung des Musculus cricoarytaenoideus posticus und von der damals unerklärlichen Stimmbandstellung bei ruhiger Athmung (Vgl. darüber weiterhin) spricht.

Etwa vom Jahre 1876 an wandte sich das Interesse an den Kehlkopflähmungen speciell jener Form zu, welche durch ihre charakteristischen Symptome: laute, tönende Inspiration, starke, rein inspiratorische Dyspnoë, vollkommen erhaltene Stimme und freie Exspiration, ganz besonders geeignet ist, die Aufmerksamkeit auf sich zu lenken. Ich spreche von derjenigen Affektion, die bis auf die Krause'sche Arbeit (vgl. über dieselbe weiterhin) allgemein als doppelseitige Lähmung der Erweiterer der Glottis aufgefasst und bezeichnet worden ist. Allerdings waren bereits früher Fälle dieser Art mitgetheilt worden, der erste von Gerhardt, im Jahre 1863 (l. c. p. 68 u. 269); der nächste, zweifelhafte von Türck (l. c. p. 461); der dritte von Morell Mackenzie und Hughlings Jackson;[27]) der vierte ebenfalls von Mackenzie;[28]) der fünfte von Riegel;[29]) — doch war es erst die klassische Arbeit des letztgenannten Autors: „Ueber respiratorische Paralysen,[30]) welche im Jahre 1876 das allgemeine Interesse der Fachgenossen erweckte.

Aber selbst in dieser Arbeit, ebenso wie in den Beiträgen zu der Frage aus den Federn von Penzoldt,[31]) v. Ziemssen,[32]) Burow[33]) und Bosworth[34]) war niemals der Versuch gemacht worden, die eigenthümliche Thatsache: dass bei Erkrankungen, welche anscheinend die gesammten Centren oder Stämme der motorischen Kehlkopfnerven betrafen, nur die Glottiserweiterer, resp. die zu ihnen führenden Nervenfasern, litten, auf ein allgemeines Gesetz zurückzuführen; es wurde in ihnen vielmehr stets nur angestrebt, durch die eine oder andere Hypothese eine scheinbare pathologische Curiosität für den einzelnen Fall zu erklären.

Die Gesetzmässigkeit des Vorganges wurde erst später und zwar in folgender Weise ermittelt:

In den Jahren 1876 bis 1878 hatte ich die Gelegenheit, im

---

27) Medical Times & Gazette, p. 638, 1866.

28) Hoarseness and loss of voice etc., p. 34.

29) Berliner klinische Wochenschrift, 1872 No. 20 u. 21 und 1873 No. 7.

30) Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. No. 95.

31) Ueber die Paralyse der Glottiserweiterer. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 13 1874, p. 107 ff.

32) l. c. p. 462 ff.

33) Paralyse der Musculi crico-arytaenoidei postic. Berliner klin. Wochenschrift 1879, No. 33.

34) l. c. p. 460.

Hospital for Diseases of the Throat zu London eine Reihe von 6 Fällen doppelseitiger Lähmung der Glottiserweiterer zu beobachten, welche ich im April 1878 in einem vor der Clinical Society of London gehaltenen Vortrag[35]) beschrieb. In mehreren dieser Fälle konnte die Ursache des Leidens nicht definitiv ermittelt werden; in anderen aber erwies die klinische, resp. pathologisch-anatomische Untersuchung mit Bestimmtheit, dass es sich um centrale oder peripherische Leiden gehandelt hatte, welche augenscheinlich die ganzen Centren oder Stämme der motorischen Kehlkopfnerven betroffen hatten. Dennoch hatte sich in diesen Fällen während des Lebens nur das Bild der alleinigen Lähmung der Glottisöffner gezeigt und nach dem Tode waren die Mm. crico-arytaenoidei postici entweder ausschliesslich oder wenigstens weit hochgradiger fettig degenerirt und atrophisch gefunden worden, als die Verengerer, während in den Nervenstämmen neben zahlreichen untergegangenen einige wohl erhaltene Fasern angetroffen wurden.

Während derselben Zeit, in der mir die Gelegenheit zu Theil wurde, diese Fälle doppelseitiger Lähmung der Glottisöffner zu beobachten, kam mir eine noch grössere Anzahl von Fällen zu Gesicht, in welchen dasselbe Phänomen einseitig vorkam, d. h. isolirte Lähmung des Crico-arytaenoideus posticus bei Läsionen, die den ganzen Nervenstamm resp. sein medulläres Centrum betrafen, einseitig beobachtet wurde.

Die Constanz dieses Phänomens konnte nicht umhin, meine Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen, denn während so häufig das alleinige Bild der Lähmung der Glottisöffner bei Centrum- oder Stammesläsion zur Beobachtung kam, sah ich nicht ein einziges Mal unter gleichen Umständen das umgekehrte Bild, d. h. isolirte Lähmung der Glottisverengerer.

Nun stand ich damals — wie wohl jedermann zu der Zeit — durchaus unter dem Eindruck der Lehre, wie sie sich im Laufe der vorhergehenden 18 Jahre entwickelt hatte: dass, während bei centralen oder peripherischen Läsionen der ganzen motorischen Kehlkopfnerven einzelne Kehlkopfmuskeln isolirt erkranken könnten, es mehr oder minder von Zufälligkeiten des betreffenden Falles abhinge, welches diese Muskeln wären. Diese Lehre hatte noch im Jahre 1876 beredten Ausdruck in dem v. Ziemssen'schen[36]) Werke gefunden. Meine eigenen Erfahrungen aber schienen, wie aus dem Obigen hervorgeht, dieser Lehre so sehr zu widersprechen, dass ich mich an eine Suche durch die ganze mir zugängliche laryngologische Litteratur machte, um zu ermitteln, ob dieselben ausnahmsweiser

[35]) Transactions of the Clinical Society of London. vol. 11, p. 141 ff.
[36]) l. c. p. 453.

Natur seien, oder ob in der That, wie dies aus ihnen hervorzugehen schien, die Glottisöffner, resp. die zu ihnen führenden Nervenfasern, weit häufiger und früher bei progressiven organischen Läsionen, welche die ganzen Centren und Stämme der motorischen Kehlkopfnerven beträfen, erkrankten, als die Verengerer.

Das Resultat dieser Suche war ein mich selbst im höchsten Grade überraschendes. Während man nämlich nach der gang- und gäben Lehre neben einer Anzahl von Fällen, in welchen sich eine initiale incomplete Recurrensparalyse durch die Symptome der Erweitererlähmung manifestirte, eine gleiche oder annähernd gleiche Anzahl von Fällen hätte erwarten müssen, in welchen unter denselben Umständen die Anfangssymptome die einer ausschliesslichen oder zum wenigsten mehr ausgeprägten Lähmung der Glottisverengerer gewesen wären, ergab es sich, dass nicht ein einziger wirklich beweiskräftiger und namentlich durch das Ergebniss der Leichenuntersuchung authenticirter Fall im ganzen Gebiete der laryngologischen Litteratur vorlag, in welchem bei organischen, progressiven Kern- oder Stammesläsionen der motorischen Kehlkopfnerven eine initiale Verengererlähmung beobachtet worden wäre, während umgekehrt eine ganze Reihe von Fällen beschrieben worden war, in denen die Symptome der Erweitererlähmung im Anfang, und oft bis zum Tode des Patienten, vorhanden gewesen waren, und in welchen sich nach dem Tode ausschliessliche, oder wenigstens stärker als bei den Verengerern entwickelte, Atrophie und Degeneration der Mm. cricoarytaenoidei postici gezeigt hatte. Mit anderen Worten: meine eigenen Beobachtungen repräsentirten nicht, wie ich dies ursprünglich selbst geglaubt hatte, eine ausnahmsweise Erfahrung, sondern generalisirten nur die Summe früher gemachter Einzelerfahrungen.

Noch ehe ich zu diesem Gesammtergebniss gekommen war, bot sich mir die Gelegenheit, die bis dahin gewonnenen Erfahrungen litterarisch zu verwerthen. Wie ich bereits an anderer Stelle[37]) ausgeführt habe, war nämlich auch in dem gerade zu jener Zeit erschienenen Werke Sir Morell Mackenzie's, dass ich gleichzeitig mit der englischen Ausgabe in deutscher Uebersetzung herausgab, ursprünglich der v. Ziemssen'sche Standpunkt festgehalten worden, dass es mehr oder minder auf Zufälligkeiten des betreffenden Falles ankäme, welche Fasergattung der motorischen Kehlkopfnerven zuerst gelähmt werde, und erst auf meine Mittheilung der bis dahin von mir in dieser Frage gewonnenen Ergebnisse an den Verfasser wurden die betreffenden Ausführungen von demselben in

[37]) Berliner klin. Wochenschrift, 1883, No. 46.

der Weise abgeändert, dass die grössere Häufigkeit der initialen Erweitererlähmung von ihm anerkannt und betont wurde.[38])

Die Anmerkung (p. 574) zu diesen Ausführungen, welche ich in der deutschen Ausgabe des Mackenzie'schen Werkes machte, beweist unwiderleglich, dass ich bereits zu jener Zeit den Umfang und die Bedeutung der ganzen Frage klar erkannt und präcisirt habe.

„Wie aus dem Obigen hervorgeht," heisst es dort, „nimmt der Verfasser eine bereits im Centrum bestehende Differenzirung der für die einzelnen Kehlkopfmuskeln bestimmten Nervenfasern an. Der Herausgeber stimmt ihm in dieser Beziehung aus theoretischen Gründen zu, möchte aber auch hier schon darauf hinweisen, dass selbst eine solche Annahme nicht für die Erklärung der höchst auffallenden Erscheinung genügt, dass in manchen Fällen, in denen centrale oder periphere Schädlichkeiten ohne jede Frage auf den ganzen Nervenstamm einwirken (vor allem bei Druck auf den ganzen Recurrensstamm durch Aneurysma der Aorta), sich während des Lebens nur die Symptome der Paralyse der Glottiserweiterer darbieten. Während dies thatsächlich in einer ganzen Reihe von Fällen vom Verfasser sowohl wie vom Herausgeber beobachtet worden ist (mehrere derselben werden weiter unten in extenso mitgetheilt), ist letzterem kein Fall bekannt, in welchem nach intra vitam beobachteter Lähmung eines oder mehrerer der Verengerer die Section eine Erkrankung des ganzen Stammes ergeben hätte. Diese grössere Geneigtheit der für die Erweiterer bestimmten Fasern lange vor den anderen, in vielen Fällen selbst ausschliesslich, zu erkranken, ist doch sehr auffallend!"

Es bedarf, glaube ich, keiner Entschuldigung, dass ich den Gedankengang und die Geschichte der Entwicklung dieser speciellen Frage hier noch einmal so ausführlich mitgetheilt habe. Einmal sind mir so häufig Fragen darüber vorgelegt worden, wie ich denn eigentlich zur Aufstellung des ganzen Gesetzes gekommen sei, dass ich daraus schliessen muss, dass die von mir in meinen früheren Arbeiten über diesen Punkt gegebenen Berichte nicht erschöpfend genug gewesen sind, zum anderen dürfte die eben gegebene Darstellung es jedem unbefangenen Forscher ermöglichen, sich ein eigenes Urtheil in dem unerfreulichen und langjährigen Prioritätsstreit zu bilden, der sich jahrelang zwischen Professor O. Rosenbach und mir hinsichtlich dieser Frage hingezogen hat.

Noch ehe nämlich das Mackenzie'sche Werk veröffentlicht,

---

[38]) „Diseases of the Throat & Nose", vol. 1, 1880.

und ehe meine eigene erste grössere, speciell dieser Frage gewidmete Arbeit erschienen war, hatte Rosenbach an der Hand eines einzigen Falles von doppelseitiger, durch Oesophaguscarcinom bewirkter Stimmbandlähmung, welche sich anfangs unter dem Bilde der Lähmung der Glottisöffner präsentirte, und erst allmälig in das der totalen Recurrensparalyse überging, den definitiven Satz aufgestellt:[39]) „Vor allem muss das Factum registrirt werden, dass bei Compression des Recurrensstammes zuerst die Function der Erweiterer leidet, und dass die Verengerer erst später in Mitleidenschaft gezogen werden."

Wie die Erfahrung gezeigt hat, ist das ja unzweifelhaft richtig, und ebenso unzweifelhaft ist es, dass Rosenbach's Publication etwas früher das Licht der Welt erblickt hat, als meine eigene erste, speciell dieser Frage gewidmete Arbeit. Andererseits kann ich, beim besten Willen völlig objectiv zu urtheilen, den Rosenbach'schen Satz nicht anders charakterisiren, als eine derzeit äusserst gewagte Behauptung, die sich zufälligerweise später als richtig herausgestellt hat, und ich halte mit Bestimmheit daran fest, 1. dass die Verallgemeinerung seiner Schlussfolgerung von einem einzigen Falle aus durchaus nicht berechtigt war, 2. dass sich dieser Satz nur auf periphere Drucklähmung, nicht auf centrale Leiden bezieht, und 3. dass Rosenbach einen wirklichen Beweis für die Allgemeingültigkeit seines Satzes, selbst nur für die von ihm erwähnten Drucklähmungen, nicht geliefert hat! — Weiteres muss von Interessenten in der Controverse[40]) selbst nachgelesen werden.

Meine eigene erste, der Frage speciell gewidmete Arbeit erschien unter dem Titel: „Klinische Bemerkungen über die Vorneigung der Erweitererfasern des Nervus recurrens früher als die Verengererfasern, oder selbst ausschliesslich, in Fällen unzweifelhafter centraler oder peripherer Erkrankung oder Verletzung der Wurzeln oder Stämme der Nn. accessorius Willisii, Vagus oder Recurrens zu erkranken," im Jahre 1881, in den seither eingegangenen amerikanischen „Archives of Laryngology."[41])

Sie gipfelte in der Constatirung der Thatsache — es wird sofort erhellen, warum ich auf die drei letzten Worte ganz besonderen Werth lege — dass bisher in den verschiedensten organischen Läsionen der motorischen Kehlkopfnerven, in welchen das Leiden ein allmälig und langsam fortschreitendes und die Beschädigung des betreffenden Nerven nicht vom Anfang an

[39]) Breslauer ärztliche Wochenschrift, No. 2 u. 3, 1880.
[40]) Berliner klinische Wochenschrift, No. 17 u. 22, 1884, No. 8 u. 10, 1888.
[41]) Vol. II, No. 3, Juli 1881.

seiner completen Durchtrennung äquivalent war, ausnahmslos im Anfang, und öfters bis zum Tode des Patienten, Symptome der Lähmung der Glottisöffner beobachtet, und nach dem Tode isolirte oder wenigstens stärkere Degeneration und Atrophie der Mm. crico-arytaenoidei postici gefunden worden seien, während nicht ein einziger Fall vorläge, in welchem unter ähnlichen Umständen die Glottisschliesser die zuerst ergriffenen gewesen wären. Umgekehrt sei es im höchsten Grade interessant und auffallend, das bei allen sogenannten functionellen motorischen Neurosen des Kehlkopfs die Glottisschliesser fast stets, wenn nicht ausnahmslos, die allein betroffenen Muskeln gewesen seien.

Eine Erklärung dieser Thatsachen wurde in der Arbeit nicht gegeben! — Allerdings wurden die verschiedenen Möglichkeiten ventilirt, welche zur Erklärung der merkwürdigen Thatsache nach irgend einer Richtung hin beitragen konnten, und namentlich wurde — worauf ich angesichts der Krause'schen Hypothese ganz speciell aufmerksam machen möchte — schon damals von mir selbst die äusserst naheliegende Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass die während des Lebens beobachteten Phänomene überhaupt nicht auf eine primäre Lähmung der Glottisöffner, gefolgt von paralytischer Contractur der Antagonisten, sondern auf einen Krampf der gesammten Kehlkopfmuskulatur mit Vorwiegen der Verengerer zurückzuführen seien.[43]) Die letztere Auffassung aber wurde sofort entschieden bekämpft, da weder die Existenz eines monate- und jahrelang dauernden Krampfes in Folge z. B. directer Compression eines motorischen Nerven durch eine langsam wachsende Geschwulst auf irgend einem anderen Gebiete der Pathologie ein Analogon fand, noch vor allen Dingen mit dieser Theorie die überaus wichtige Thatsache der isolirten oder wenigstens weiter fortgeschrittenen Degeneration und Atrophie der Erweiterermuskeln, wie sie sich auf dem Leichentisch findet, in Einklang zu bringen war.

Ebenso werden die bereits von Morell Mackenzie[44]) aufgestellten Hypothesen: dass die Abductorfilamente möglicherweise oberflächlicher gelegen seien als die Adductorfilamente, oder auch dass die letzteren eine Verstärkung ihrer nervösen Kraft durch den Laryngeus superior erfahren mögen, sowie die Bosworth'sche Theorie von dem ausnahmslos centralen Ursprung der Lähmung der Glottisöffner als unhaltbar zurückgewiesen, und der Schluss

---

[42]) l. c. p. 205.
[43]) l. c. p. 220.
[44]) l. c. p. 594.

meiner Arbeit lautet mit Bezug auf diese Frage wörtlich folgendermassen:

„Indessen sind all diese Hypothesen gewissen Einwendungen ausgesetzt, und keine derselben scheint mir eine wirklich befriedigende und wahrscheinliche Erklärung zu liefern. Gleichzeitig aber glaube ich nicht, dass wir in diesem Augenblick eine Erklärung brauchen".

„Es scheint mir vielmehr in Anbetracht der verhältnissmässigen Neuheit des Gegenstandes und aller der Schwierigkeiten, welche mit der Frage zusammenhängen, dass die Zeit noch nicht gekommen ist, zu der wir uns erlauben können, eine Erklärung zu geben, sondern dass vor allen Dingen die Thatsache durch zahlreiche weitere Beiträge Bestätigung erhalten muss, dass: eine Vorneigung der Erweitererfasern des Recurrens besteht, pathologischen Einflüssen zu erliegen, welche die Kerne oder Stämme der motorischen Kehlkopfnerven treffen."

Die Schicksale dieser Arbeit sind in gewisser Beziehung sehr merkwürdig gewesen. Ich spreche hier natürlich nicht davon, dass sie das gemeinsame Loos fast aller Veröffentlichungen, die etwas Neues bringen, getheilt hat, zuerst von den verschiedensten Seiten Bestätigung zu erhalten, dann ebenso vielfach angegriffen zu werden[45]).

Aber wirklich merkwürdig ist es, dass gerade diejenigen beiden Punkte, welche ich selbst — wenn in der ganzen Frage von einem Verdienst gesprochen werden kann — als die verdienstvollsten der ganzen Arbeit betrachte, die Veranlassung zu Missverständnissen und Controversen gegeben haben, welche nicht nur in sich selbst eine ganze Litteratur ausmachen, sondern bis zu dieser Stunde fortdauern und eine Verständigung über die ganze Frage im höchsten Grade erschweren.

Es ist daher durchaus nöthig, dass diese beiden Punkte nunmehr endlich definitiv aufgeklärt werden.

Der erste derselben betrifft den Titel meiner Arbeit, oder viel-

---

[45]) Die casuistischen Mittheilungen der ersten Jahre nach ihrer Veröffentlichung, welche auf diese Frage Bezug nehmen, finden sich in meiner Arbeit, „Ueber die Lähmung der einzelnen Fasergattungen des Nervus laryngeus inferior recurrens" Berliner klin. Wochenschrift, 1883, No. 46 ff. ausführlich besprochen. Hervorzuheben ist von denselben vor allen der Beitrag des verstorbenen Elsberg (Philadelphia Medical Times, 30. Juli 1881), aus dem hervorgeht, dass ebenso wie die Erweiterer-fasern hinfälliger gegenüber organischen pathologischen Einflüssen sind, welche den ganzen Nervenstamm treffen, als die Verengerer, sie sich auch schwerer und langsamer von solchen Schädlichkeiten erholen als die letztgenannten Muskeln. Ich habe diese Beobachtung in der folgenden Zeit wiederholt zu bestätigen Gelegenheit gehabt. Vgl. z. B. Brit. Med. Journ., 30. Nov. 1889, Meeting of the Med. Society of London.

mehr speciell das Wort „Vorneigung" („proclivity" im englischen Original).

Wenn dieses Wort von Anfang an zu Missverständnissen dessen, was ich bezeichnen wollte, Anlass gegeben hätte, so würde ich natürlich mir selbst die Schuld beimessen. Auch jetzt noch will ich nicht behaupten, dass das Wort — zumal in seiner deutschen Uebersetzung — ein äusserst glücklich gewähltes gewesen ist. Hätte ich von der grösseren „Vulnerabilität" oder „Hinfälligkeit" der Erweitererfasern und- Muskeln gesprochen, so wären vielleicht die Missverständnisse, die sich an den Ausdruck geknüpft haben und immer noch knüpfen, entweder vollständig vermieden oder an Zahl wenigstens beschränkt worden. Aber das Eigenthümliche bei der ganzen Sache ist, dass während der ersten drei Jahre nach dem Erscheinen meiner Arbeit Jedermann den Ausdruck ganz in dem Sinne verstanden hat, in welchem ich ihn brauchen wollte! Die Verhandlungen der Laryngologischen Section des 9. Internationalen Congresses im Jahre 1881, in welchem die ganze Frage von den berufensten Fachgenossen ausführlich discutirt wurde[46]), die casuistischen Bestätigungen meiner Beobachtung, deren ich schon oben gedachte, ja selbst die anfänglichen Angriffe auf die Allgemeingültigkeit meines Satzes zeigen sämmtlich, dass man sich wenigstens vollständig klar darüber war, dass ich unter jener „Vorneigung" nichts anderes als eine „grössere Vulnerabilität" verstanden wissen wollte. — Erst vom Jahre 1884 an datirt in einer ganzen Anzahl von Beiträgen zu der Frage eine Veränderung dieser klaren Sachlage. Man scheint auf einmal zu glauben, dass ich mit diesem Ausdruck etwas vollständig Mystisches, bis dahin in der Pathologie noch gar nicht Dagewesenes habe bezeichnen wollen und manche Autoren brauchen, wenn sie meiner Arbeit denken, den Ausdruck „Vorneigung" gar nicht anders als zwischen Anführungszeichen. —

Wie ich zu demselben gekommen bin, erhellt aus meiner vorstehenden Schilderung. Ich hatte, als ich zuerst von der Thatsache in dem Mackenzie'schen Buch sprach, den Ausdruck gebraucht (s. o.): „Diese grössere Geneigtheit der Erweiterer, lange vor den Verengerern, oft selbst ausschliesslich zu erkranken, ist doch sehr auffallend." Als ich nun etwa ein Jahr später meine eigene Arbeit über die Frage in englischer Sprache schrieb, war nichts natürlicher, als dass ich den damals gebrauchten Ausdruck einfach ins Englische übersetzte. So entstand der Ausdruck „proclivity". Dass ich aber einen solchen, noch immer einschränkenden Ausdruck überhaupt im

---

[46]) Transactions of the International Medical Congress, London 1881, vol. 3, p. 214 ff.

Titel meiner Arbeit brauchte, ist nur auf ein Maass von Vorsicht zurückzuführen, welches ich mir, wie erwähnt, in der That als ein kleines Verdienst anrechnen möchte. Es hätte nämlich nahe genug gelegen, als ich nach reichen eigenen Erfahrungen und nach einer Suche durch die ganze laryngologische Litteratur zu dem Ergebniss gekommen war, dass in den einschlägigen Fällen bisher ausnahmslos die Erweiterer ausschliesslich oder mehr erkrankt gefunden seien als die Verengerer, dieses Resultat sofort, wie dies Rosenbach nach einer einzigen Beobachtung ja thatsächlich gethan hat, in Gestalt der Proclamirung eines pathologischen Gesetzes zu veröffentlichen, und den Titel der betreffenden Arbeit etwa folgendermassen zu formuliren: „Die Gesetzmässigkeit in der Reihenfolge der Erkrankung der einzelnen Nervenfasern des Nervus recurrens bei progressiven organischen Läsionen der motorischen Kehlkopfnerven.“ Aber man vergesse nicht, dass dies Alles zu der Zeit, wo meine Arbeit erschien, nicht nur neu war, sondern mit den allgemein anerkannten Lehren der geschätztesten Fachgenossen in directem Widerspruch stand! — Ich wünschte mich nicht dem auszusetzen, dass vielleicht 4 Wochen nach dem Erscheinen meiner Arbeit mir durch einen einwandfreien Fall der Beweis geliefert würde, dass die von mir proclamirte Gesetzmässigkeit in Wirklichkeit gar nicht existirte! So zog ich es vor, auch jetzt noch vorsichtig zu sein, und nur von einer „grösseren Geneigtheit“ zu sprechen, wo mir selbst natürlich schon die Idee der Gesetzmässigkeit vorschwebte. Dass dieser Gedankengang nicht eine nachträgliche Auslegung ist, sondern mich thatsächlich im Jahre 1881 geleitet hat, erhellt unwiderleglich aus folgendem Satze meiner ersten Arbeit[47]): Die laryngologische Litteratur ist indessen bereits heute so gross, dass es nicht unmöglich ist, dass einige Fälle dieser Art (d. h. anfänglicher Lähmung der Glottis verengerer) beschrieben worden sein mögen, von denen ich keine Kenntniss habe“, sowie daraus, dass ich zu diesem Satze die Anmerkung mache: „Ich gebe mich der zuversichtlichen Hoffnung hin, dass diese Arbeit dazu beitragen wird, seitens derer, welche Gelegenheit haben, einschlägige Fälle zu sehen, Beiträge hervorzurufen, welche je nach dem meine Angaben bestätigen oder berichtigen mögen.“

Nach vorstehender ausführlicher Darlegung meines Gedankenganges darf ich wohl der Hoffnung Ausdruck verleihen, dass der Mysticismus, den man mir in meinen Ausdruck hineingeheimnisst hat, für immer aus der Litteratur dieser Frage verschwinden möge! —

Im engsten Zusammenhang mit dem obengenannten steht der

---

[47]) l. c. p. 218.

zweite Punkt, dessen oben gedacht worden ist, und hinsichtlich dessen noch sonderbarere und schwerer entschuldbare Missverständnisse bis auf den heutigen Tag vorkommen, als hinsichtlich des ersten.

Wie bereits oben auseinandergesetzt, und durch das ausführliche Citat des Schlusses meiner Arbeit illustrirt, war in derselben nicht einmal der Versuch einer eigenen Erklärung des neu constatirten Phänomens gemacht, und im Gegentheil ein solcher zur Zeit als nicht für dringlich erforderlich erklärt worden.

Der Grund dieser Zurückhaltung war ein sehr einfacher: Die bisherigen Erklärungsversuche, welche in der Arbeit aufgezählt sind, reichten offenbar nicht aus; einer wirklich befriedigenden Erklärung aber stellte sich eine Thatsache in den Weg, auf welche ich gleichzeitig mit meinen Studien über die Erweitererlähmung in Folge der hierbei nothwendigen genauen Beobachtung der Stellung der Stimmbänder aufmerksam wurde, und welcher bis dahin nur beiläufig einmal von Schech (s. o.) gedacht worden war. Ich fand nämlich, dass die übliche Schilderung von den „rhythmischen Excursionen" der Stimmbänder bei der ruhigen Athmung gesunder, erwachsener Personen für die überwiegende Mehrzahl nicht zutraf, und dass im Gegentheil die Glottis bei solchen in etwa $^4/_5$ aller Fälle ein gleichschenkliges Dreieck darstellte, welches sich bei der Inspiration kaum, oder gar nicht, vergrösserte, bei der Exspiration eben so wenig verkleinerte. Dieses Dreieck nun war, wie genaue Messungen mittelst graduirter Spiegel ergaben, $2^1/_2$ bis 3 mal so gross, als das Dreieck, welches von der Glottis nach dem Tode („Cadaverstellung" der Stimmbänder) gebildet wird. Diese, an sich nicht leicht erklärbare, grössere Weite der Glottis während des Lebens schien prima facie jedenfalls auf eine grössere Stärke der Erweiterer gegenüber den Verengerern der Glottis hinzudeuten, und um so unerklärlicher wurde unter diesen Umständen die Thatsache, dass diese anscheinend stärkeren Muskeln organischen Schädlichkeiten früher erliegen sollten als die Verengerer. — Ich habe dieser Frage der Stimmbandstellung seither dauernde Aufmerksamkeit geschenkt, und eine, wie ich glaube, befriedigende Lösung im vorigen Jahre in einer der Royal Society of London unterbreiteten Arbeit [48]) gegeben. In der Auffassung, dass diese Stellung die Folge eines Reflextonus der Mm. crico-arytaenoidei postici ist, begegne ich mich mit Krause, der mit mir gleichzeitig und unabhängig diese Frage im Jahre 1884 beim 8. Internationalen Congress für Medicin zu Copenhagen erörterte [49]).

---

[48]) „On the Position of the Vocal Cords in Quiet Respiration in Man, and on the Reflex Tonus of their Abductor Muscles". Proc. Royal Soc., vol. 48, 1890.

[49]) Comptes Rendus du 8 Congrès International. vol. iv., p. 43 ff.

Zu der Zeit aber, als meine erste Arbeit über die Erweitererlähmung veröffentlicht wurde, war ich noch nicht zur völligen Klarheit über die einschlägigen Verhältnisse durchgedrungen, und unterliess daher jeden Versuch einer Erklärung. Dass dies in bewusstester Weise geschah, erhellt — abgesehen von den oben gegebenen Citaten — unwiderleglich aus folgendem Passus meiner zweiten, im Jahre 1883 veröffentlichten Arbeit:[50]) „Eine eigene Erklärung der hier zuerst bewiesenen Thatsache gab ich nicht, aus dem guten Grunde: weil ich keine zu geben wusste. (!) Soviel war mir einleuchtend, dass jeder Versuch, die centralen und die peripheren Fälle durch gesonderte Theorien zu erklären, während doch bei beiden Ursache und Wirkung so deutlich sich als gleich erwies, von vornherein hinfällig sei; der einzigen gemeinsamen plausiblen Auslegung, welche mir vorschwebte, aber stellte sich — zu der Zeit als anscheinend unübersteigliches Hinderniss — dieselbe physiologische Thatsache entgegen, deren weitere Verfolgung mich jetzt, wie ich glaube, auf die richtige Bedeutung der pathologischen Erscheinung geführt hat, und deren Erklärung und Bedeutung für die uns hier beschäftigende Frage ich, wie im Eingang dieses Artikels bemerkt, noch im Laufe dieses Winters zu geben hoffe".

Diese wiederholten Erklärungen erscheinen mir in der That so unzweideutig, dass es mir absolut unverständlich ist, wie trotz alledem eine Reihe von Autoren verschiedener Nationen von dem Erscheinen meiner ersten Arbeit an bis auf den gegenwärtigen Tag, trotz wiederholter Proteste meinerseits, sich darin gefällt, von der „Semon'schen Theorie" zu sprechen. Man kann kaum eine Arbeit aufschlagen, welche sich mit der Frage der Erweitererlähmung beschäftigt, ohne auf solche Ausdrücke zu stossen wie: „la théorie de Semon", „die Semon'sche Hypothese", „teorema Semon", „Semon's hypothesis" etc. etc. Der eine Autor resümirt meine Ansicht dahin, dass er seinen Lesern erzählt: „Semon sucht den Grund dieser eigenthümlichen Erscheinung in einer Vorneigung der Erweiterer zu erkranken," der andere wirft sich zum Anwalt der von mir angeblich dadurch gröblich beleidigten Natur auf, dass ich „solchen lebenswichtigen Muskeln, wie es die Glottisöffner sind, eine Vorneigung zur Erkrankung angedichtet hätte", der dritte giebt allerdings zu, dass ich mich ausdrücklich dagegen verwahrt hätte, das Phänomen erklären zu wollen, übertrumpft aber seine Vorgänger noch dadurch, dass er sagt, dass „ungewollt (!) in der titulären Nomenclatur des Krankheitsprocesses, welche den letzteren ausschliesslich auf eine einzige Ursache zurückführe, eine Erklärung liege."

[50]) Berliner klinische Wochenschrift, 1883, No. 46 ff.

Eine solche Hartnäckigkeit, einem Autor Ansichten, Theorien und Erklärungen aufdringen zu wollen, die er nicht allein niemals ausgesprochen, sondern gegen die er sich in den klarsten Ausdrücken, deren die englische und deutsche Sprache fähig ist, ausdrücklich verwahrt hat, dürfte in der medicinischen Litteratur ziemlich vereinzelt dastehen. Es kann nur angenommen werden, dass die Autoren, welche sich bei der Besprechung meiner Arbeiten solcher Ausdrücke bedienen, dieselben entweder gar nicht im Original gelesen und ihre Kenntniss aus ungenauen oder ungenügenden Referaten geschöpft haben, oder dass ihre Vorstellungen von dem, was eine „Theorie“ und von dem, was eine „Thatsache“ ist, nicht genügend scharf von einander getrennt sind.

Ich kann dem gegenüber nur erklären, dass, wenn ich während des Lebens in einem Falle, in welchem ohne Frage organische Schädlichkeiten auf den ganzen Nervenstamm resp. das ganze Centrum der motorischen Kehlkopfnerven auf einer oder beiden Seiten, einwirken, die Symptome der Lähmung des oder der Glottiserweiterer beobachte, und zwar unter Umständen, welche überall sonst im ganzen Gebiete der Pathologie jedem Beobachter nur den Gedanken an eine Lähmung, nicht aber an einen Krampf, aufkommen lassen würden, und wenn ich dann den klinischen Erscheinungen entsprechend auf dem Sectionstisch die Mm. crico-arytaenoidei postici zu kaum erkennbaren, entfärbten Faserzügen zusammengeschrumpft finde, während die von demselben Nerven versorgten Verengerer entweder gar nicht oder wenigstens viel weniger entartet und geschwunden sind, ich eine *Thatsache* constatire, nicht aber eine „Theorie“ aufstelle, wenn ich angebe, dass in diesem Falle die Glottisöffner früher erlegen sind als ihre Antagonisten. Wiederholt sich dies nun nicht nur in einer gewissen Reihe von Fällen, sondern ausnahmslos in allen Fällen der verschiedensten Art, in welchen organische Läsionen progressiv die ganzen Centren oder Stämme der motorischen Kehlkopfnerven afficiren, so ergiebt sich daraus mit Nothwendigkeit das Gesetz, dass die zu den Erweiterern führenden Nervenfasern der motorischen Kehlkopfnerven, resp. diese Muskeln selbst, organischen Schädlichkeiten früher erliegen als die Verengerer, in vielen Fällen selbst ausschliesslich.

Das ist es, was ich constatirt habe, das ist es, was sich bis zum heutigen Tage als thatsächlich bestehend herausgestellt hat; von einer „Theorie“ oder einer „Hypothese“ kann dabei absolut nicht die Rede sein!

Meine Sprache mag denjenigen, welche nicht durch eigenes Studium mit der Litteratur dieser Frage vertraut sind, vielleicht sehr scharf erscheinen, und es mag mir der Vorwurf gemacht

werden, dass diese Schärfe die Objectivität einer historischen Schilderung beeinträchtigt. Ich halte es indessen nach reiflicher Ueberlegung für meine Pflicht, in einer Schilderung, welche, wie ich hoffe, künftigen Forschern auf diesem Gebiete für ihre Studien über die Entwicklung der Frage von Nutzen sein wird, in ungeschminkter Ausdrucksweise der wirklich unglaublichen[51]) Missverständnisse zu gedenken, welche bis auf diesen Tag eine Verständigung unter den Anhängern der verschiedenen Ansichten erschweren, wenn nicht unmöglich machen, und diesen Missverständnissen, wenn möglich, ein definitives Ende zu bereiten.

An meine letztgenannte Arbeit knüpft sich eine ganze neue Litteratur, welche, in den Jahren 1881—83 noch spärlich, innerhalb der folgenden drei Jahre bedeutend anschwellend, etwa im Jahre 1886 den Höhepunkt von Beiträgen erreichte, und seitdem alljährlich soweit vermehrt wird, dass sie in diesem Augenblick bereits zwei stattliche Bände füllt.

Die Natur der betreffenden Beiträge ist eine an sich sehr verschiedene. Zunächst lief und läuft bis zur Stunde eine grosse Anzahl casuistischer Mittheilungen ein, welche die von mir constatirte Thatsache bestätigen. Hierher gehören die Arbeiten von Schäffer,[52]) Jonquière,[53]) Kothe,[54]) Ziegelmeyer,[55]) M'Bride,[56]) Dehio,[57]) Bristowe,[58]) de Havilland Hall,[59]) Garrod,[60]) Percy Kidd,[61])

[51]) Mit welcher Nachlässigkeit in dieser Frage mancherseits zu Werk gegangen wird, erhellt z. B. aus dem Umstand, dass in einem erst vor ganz kurzer Zeit publicirten, sonst sehr vortrefflichen Lehrbuch der Kehlkopfkrankheiten (A. E. Moure, „Leçons sur les Maladies du larynx", 1890, p. 313 ff.) der Verfasser mich zum Autor der verschiedenen Hypothesen macht, die ich in meiner ersten Arbeit bekämpft habe (s. o.), und seitenlang gegen mich in diesem Zusammenhang polemisirt!

[52]) Berliner klin. Wochenschrift, 1884, p. 138.

[53]) Ibid. 1884, No. 14.

[54]) Ibid. 1884, p. 734.

[55]) „Bericht über die Sommersaison 1884 im Schwefelbad Langenbrücken". Bruchsal, D. Weber, 1885.

[56]) „A contribution to the study of laryngeal paralyses". Edinburgh Med. Journal, Juli 1885.

[57]) „Zwei Fälle von doppelseitiger Lähmung der Musc. crico-arytaenoidei postici". St. Petersburger med. Wochenschrift No. 26—28, 1884.

[58]) „Ophthalmoplegia etc." Brain, October 1885.

[59]) „Aneurism of the ascending and transverse aorta etc." British Med. Journal, 19. December 1885.

[60]) „A case of paralysis of the abductors of the vocal cords etc.". St. Bartholomew's Hospital Reports. Vol. XXII, 1886.

[61]) „Bilateral paralysis of the dilator muscles of the glottis with subsequent paresis of the constrictors". Lancet, 16. and 23. Juli 1887.

Gordon Holmes,[62] J. Israel-Remak-B. Fränkel,[63] Aronsohn,[64] Schech,[65] Landgraf,[66] Martius,[67] Dreyfuss,[68] Neumann[69]. In dieselbe Categorie fallen auch die Aeusserungen von Riegel,[70] Massei,[71] Buzzard,[72] Ormerod,[73] Ferrier,[74] Gottstein,[75] Ariza,[76] welche die Richtigkeit der Thatsache anerkennen und theilweise, wie die Arbeiten von Buzzard und Ormerod, dieselbe für analoge pathologische Vorgänge in anderen Organen, wie z. B. für die Reihenfolge bei der Erkrankung der einzelnen Muskeln der Augenmuskulatur, zu verwerthen bemüht sind.

Endlich gehört hierher die interessante an Choleraleichen gemachte Beobachtung von Jeanselme und Lermoyez,[77] dass von allen vom Recurrens versorgten Kehlkopfmuskeln die Crico-arytaenoidei postici am frühesten ihre elektrische Erregbarkeit einbüssen — eine Beobachtung, die Horsley und ich[78] für die verschiedensten Thiergattungen bestätigen konnten —, sowie die von Flemming[79] und Clarke[80] aufs Neue bekräftigte Thatsache, dass beim

---

62) „Paralysis of the abductors of the vocal bands". Lancet, 22. and 29. October 1887.

63) „Exstirpation eines Cavernoms etc." Berl. klin. Woch. No. 7, 1888. „Traumatische Sympathicus-Hypoglossus- und Accessoriusparalyse" Ibid.; „Bemerkungen zu Remak's Fall" etc., ibidem No. 8.

64) „Zur Pathologie der Glottiserweiterung". Deutsche med. Woch. No. 26—28, 1888.

65) „Ueber Recurrenslähmungen". Münchener med. Wochenschr. No. 51, 1888.

66) „Ein Fall von linksseitiger Stimmbandlähmung etc." Charité-Annalen XIII, 1888.

67) „Zwei bemerkenswerthe Fälle von Stimmbandlähmung". Ibid. XIV, 1889.

68) „Die Lähmungen der Kehlkopfmuskulatur im Verlaufe der Tabes dorsalis". Virchow's Archiv 120, I, 1890.

69) „Klinische Beiträge zur Kenntniss der Inner ation etc. des Kehlkopfes". Orvosi Hetilap No. 25 ff., 1890, und Pest. Med.-chir. Presse No. 36, 1890.

70) Berliner klin. Wochenschrift, 1881, No. 50.

71) Archivi italiani di Laringologia, 1882, p. 52, und Bolletino della Malattie dell' Orecchio No. 2, 1886.

72) Brain, Vol. V, p. 53, und Diseases of the Nervous System, p. 199.

73) Brain vol. VI, p. 266.

74) Ibid. vol. IV, No. 14 und 15.

75) „Kehlkopfkrankheiten" Erste Auflage, 1884, Kapitel über Motilitätsneurosen.

76) La Paralisis de los Musculos Crico-aritenoides post. etc. Madrid 1884. T. Amparo.

77) „Etude sur la contractilité post-mortem etc." Arch. de physiol. normale et pathol., No. 6, 1885.

78) „On an apparently peripheral and differential action of ether upon the laryngeal muscles". Brit. Med. Journal, 28. August and 4. September 1886.

79) „Roaring in horses". London, Baillière, Tindall box, 1889.

80) „Roaring in horses". Illustrated Naval and Military Magazine, Vol. IX, August 1888.

sogenannten „Kehlkopfpfeifen" (Roaring) der Pferde, welches Flemming hauptsächlich auf Druck vergrösserter Lymphdrüsen nahe am Aortenbogen auf den linken Recurrens zurückführt, der linke Posticus stets entweder allein oder wenigstens am erheblichsten degenerirt und atrophisch angetroffen wird.

Diesen Bestätigungen stehen zunächst Angriffe auf die Allgemeingültigkeit des von mir aufgestellten Satzes in Gestalt der Veröffentlichung einzelner Fälle gegenüber, welche nach der Meinung ihrer Autoren zu beweisen schienen, dass bei organischen progressiven Erkrankungen der motorischen Kehlkopfnerven in einzelnen Fällen auch die Verengerer zuerst erkranken könnten. Hier sind zu nennen die Arbeiten von Schnitzler,[81]) S. Solis-Cohen,[82]) I. Solis-Cohen,[83]) und Charazac[84]).

Es war ein leichtes, in meiner 1883 veröffentlichten zweiten[85]) grösseren Arbeit über die Frage nachzuweisen, dass den Fällen von Schnitzler und dem jüngeren Solis-Cohen die ihnen von ihren Autoren vindicirte Bedeutung in keiner Weise zukommt, und es mag hier erwähnt werden, dass es mit den später publicirten Fällen des älteren Solis-Cohen und Charazac's genau ebenso steht. Der erste derselben ist mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine mechanische Bewegungsstörung, der letztere sehr wahrscheinlich auf eine locale Schädigung des einen oder des anderen der Verengerer zurückzuführen. Diese Fälle sind denn auch von keiner anderen Seite als von ihren Autoren selbst als Gegenbeweise gegen meinen Satz ins Feld geführt worden.

Die sehr interessanten Fälle von Remak,[86]) (Doppelseitige Lähmung des Accessorius Willisii), Cartaz[87]) (Fälle von Kehlkopflähmung centralen Ursprungs) und Seifert[88]) (Bleilähmung des

[81]) „Ueber doppelseitige Recurrenslähmung". Wiener medizinische Presse, No. 18, 1882.

[82]) „Some points in relation to the diagnostic significance of immobility of one vocal band, etc." American Journal of Medical Sciences, Juli 1883.

[83]) „Paralysis of the left vocal band in extreme abduction". Transactions of the American Laryngological Association, 1884.

[84]) „Les fibres abductrices des Recurrents sont-elles toujours affectées les premières"? Revue Mensuelle de la Laryngologie, No. 5, 1886.

[85]) Berliner klinische Wochenschrift, 1883, No. 46 ff.

[86]) Deutsche med. Wochenschrift, No. 27, 1885.

[87]) „Note sur la paralysie laryngée d'origine centrale". La France Médicale, No. 134 et 135, Vol. II, 1885.

[88]) Berliner klin. Wochenschrift, No. 35, 1884. (In Fällen unzweifelhaft bulbärer Bleilähmung der Kehlkopfmuskulatur findet sich das Gesetz von der grösseren Vulnerabilität der Erweiterer bestätigt. Vgl. Z. B. Remak, „Saturnine Hemiatrophie der Zunge". Berl. klin. Wochenschrift, No. 25, 1886.)

Kehlkopfs) können weder für noch gegen meinen Satz verwendet werden.

Was aber in Bezug auf die Versuche, den Satz durch casuistische Gegenbeweise zu entkräften, von allerhöchster Wichtigkeit ist, und, nachdem derselbe nun seit einer vollen Decade proclamirt worden ist, nachdrücklich hervorgehoben werden muss, ist folgendes:

Während eine grosse Anzahl von Fällen publicirt worden ist, in welchen bei progressiver organischer Erkrankung der motorischen Kehlkopfnerven die Erweiterermuskeln allein oder wenigstens viel mehr als die Verengerer der fettigen Degeneration und Atrophie anheimgefallen waren[89], liegt bis zum heutigen Tag kein einziges Präparat vor, welches in einem Falle dieser Art die umgekehrte Reihenfolge der Erkrankung der einzelnen Kehlkopfmuskeln demonstrirte!

Alle bisher gemachten casuistischen Angriffe auf das Gesetz beruhen vielmehr auf ausschliesslich klinischen Beobachtungen, welche entweder unvollständig, oder einer anderen Deutung fähig sind als ihnen von ihren Autoren gegeben worden ist.

Der theoretischen Zweifel Gouguenheim's[90] und Paul Koch's[91] braucht nur im Vorübergehen gedacht zu werden. Gouguenheim und seine Schule, die die Medianstellung für ein spastisches Phänomen halten, glauben dieselbe in einer grossen Reihe von Fällen durch Druck der von ihm und Leval-Piquechef[92] beschriebenen peritracheo-laryngealen Ganglien auf den Recurrens bedingt.

Bald nach dem Beginn der Periode der casuistischen Bestätigungen und Anfechtungen tauchten die ersten Erklärungsversuche auf. Die denkbar verschiedensten Hypothesen wurden herangezogen, um das klinische Phänomen dem Verständniss näher zu bringen. So meint Gowers,[93] dass es möglicherweise die Folge des mechanischen Vortheils sei, mit welchem der Hauptverengerer, der Cricoarytaenoideus lateralis, im Vergleich mit dem Erweiterer arbeitet,

---

[89]) Ich habe Präparate dieser Art vor der Pathologischen Gesellschaft von London und vor der Laryngologischen Section der Berliner Naturforscher-Versammlung im Jahre 1886 demonstrirt.

[90]) „Quelques reflexions à propos de l'affection dite paralysie des dilatateurs de la glotte" Annales des maladies de l'oreille etc. Janvier 1886. „Paralysie des dilatateurs de la glotte". Ibid. Septembre 1886 etc.

[91]) „Sur la paralysie des muscles dilatateurs de la glotte". Bull. de la Soc. des Sciences méd. du Grand-Duché de Luxembourg 1885.

[92]) „Etude anat. et pathol. des ganglions peritrachéo-laryngiens". Annales des mal. de l'oreille etc. März 1884.

[93]) Diagnosis of Diseases of the Brain 1885, p. 101.

indem der erstere im rechten Winkel, der letztere in einem sehr spitzen Winkel zum Processus muscularis des Giessbeckenknorpels ziehe, welcher die Verengerer befähigt, länger schädigenden Einflüssen, welche auf den ganzen Nerven wirken, zu widerstehen.

W. Robinson[94]) will die fettige Degeneration und Atrophie der Erweiterer, wie sie von mir[95]) u. a. in einem Falle von Kropf beobachtet wurde, aus einer Störung ihrer Blutzufuhr erklären; die Crico-arytaenoidei postici seien nämlich von den Arteriae laryngeae inferiores versorgt, welche in diesem Falle wahrscheinlich comprimirt gewesen seien, während die Nichtbetheiligung der Verengerer daraus zu erklären sei, dass die sie versorgenden Arteriae laryngeae superiores wahrscheinlich nicht durch den Process beschädigt worden seien.

Die dritte einschlägige Hypothese stammt von Cohen-Tervaert,[96]) und beruht auf den Resultaten der bekannten Exnerschen[97]) Arbeit über die Innervation des Kehlkopfs.

(Es mag hier beiläufig eingeschaltet werden, dass ich der letztgenannten Arbeit, ebenso wie der Studien von Exner's Schülern: Mandelstamm[98]) und Weinzweig,[99]) so interessant und verdienstvoll dieselben an sich sind, in dieser Schilderung nicht weiter gedenken werde, weil ich dieselben in keinen direkten Zusammenhang mit den uns hier beschäftigenden Fragen zu bringen weiss, und weil sich praktisch verwerthbare Resultate aus denselben nicht ergeben haben.)

Unter Berufung auf die von Exner angegebene Vertheilung der motorischen Nerven der Larynxmuskeln und in Rücksicht auf die überall vorkommenden Abnormitäten, stellte sich Tervaert nämlich vor, dass die Nerven der Larynxmuskeln in den Fällen, von denen hier die Rede ist, auf die Weise von der Norm abweichen, dass der Erweiterer exclusiv und ohne Mitwirkung des Nervus laryngeus superior vom Recurrens innervirt wird, während die übrigen Muskeln mehr vom Nervus laryngeus superior versorgt werden. Diese Hypothese, welche auf der Voraussetzung beruht, dass in den Fällen von Erweitererlähmung bei Schädigungen, welche den ganzen Nerven treffen, die isolirte Lähmung des Crico-arytaenoideus posticus bis ans Ende des Falles andauert, collabirt angesichts der ein-

---

[94]) „Endemic Goitre or Thyreocele." London I. and A. Churchill, 1885.

[95]) Transactions of the Pathological Society of London, 1882.

[96]) „Innervatie, Functie en Verlaming van enkele Larynxspieren". Leiden, S. C. van Doesburgh, 1886.

[97]) Sitzungsbericht der k. k. Akademie der Wissenschaften in Wien, vol. 89, Abth. 3, 1. u. 2. Heft, 1884.

[98]) „Studien über Innervation und Atrophie der Kehlkopfmuskeln." Ibid. Vol. 85.

[99]) „Zur Anatomie der Kehlkopfnerven." Ibid. Vol. 85.

fachen Thatsache, dass wiederholt Fälle von initialer Erweitererlähmung beobachtet worden sind, die schliesslich in vollständige Recurrenslähmung übergingen.[100])

Ausserdem müsste, wenn diese Hypothese richtig wäre, jedenfalls in den einschlägigen Fällen stets der Thyreo-arytaenoideus externus mindestens ebenso hochgradig atrophirt und degenerirt angetroffen werden, wie der Posticus. Denn während der letztere nach Exner nur weit überwiegend vom Recurrens versorgt wird, wird nach derselben Autorität der Thyreo-arytaenoideus externus „gewöhnlich ausschliesslich" vom Recurrens innervirt.

Befunde dieser Art aber sind in den zahlreichen Fällen, in welchen diese Erweitererlähmungen zur Beobachtung gekommen sind, niemals von irgend einer Seite constatirt worden.

Es lässt sich noch eine ganze Reihe weiterer Einwendungen gegen die Tervaert'sche Hypothese erheben, doch genügen die beiden erwähnten, ihre Unhaltbarkeit zu zeigen.

Die complicirten und schwer verständlichen Theorien von S. Solis-Cohen[101]) und Jelenffy,[102]) welche die allerverschiedensten und fernliegendsten Dinge heranziehen, die zu ihrer Schilderung unverhältnissmässig viel Raum in Anspruch nehmen würden, fussen so ganz und gar nicht auf irgend welchen fest begründeten Thatsachen, dass sie nur der Vollständigkeit wegen hier aufgeführt werden.

Ebenso in der Luft schwebt die Tissier'sche[103]) Hypothese. Derselben zu Folge ist der Recurrens kein einfacher Nerv, sondern enthält: 1. Vagusfasern, 2. Spinalfasern. Die ersteren sind nur in geringer Menge im Recurrens erhalten und ihre Erregbarkeit erlischt schneller, als die der Spinalfasern. Bei Compression des Nerven oder peripherischer Neuritis erschöpfen sich daher die Vagusfasern zuerst, die Spinalfasern bewahren ihre Functionsfähigkeit, ihre Wirksamkeit aber ist eine phonatorische, d. h. die Stimmbänder nähern sich.

Eine sehr merkwürdige Hypothese ist in allerneuester Zeit von Wagner[104]) aufgestellt worden.

---

[100]) Vgl. z. B. einen Fall der zweiten Tabelle meiner Arbeit in der Berliner klin. Wochenschr. 1883, ferner die oben citirte Arbeit von Percy Kidd, meinen weiterhin in extenso mitgetheilten Fall etc.

[101]) „Three Cases of Pressure upon the Recurrent Laryngeal Nerve." Transactions of the College of Physicians of Philadelphia, Mai 5, 1886.

[102]) Beiträge zur Anatomie, Physiologie und Pathologie der Kehlkopfmuskeln. Berliner klin. Wochenschr., No. 34 u. 36 und New-York Med. Journ., Aug. 31, 1889.

[103]) „Contribution à l'étude des sténoses glottiques chez les tuberculeux." Annales des mal. de l'oreille etc., Januar 1887.

[104]) „Medianstellung des Stimmbandes bei Recurrenslähmung." Virchow's Archiv vol. 120., p. 3, 1890.

Derselbe fand, dass sowohl nach einseitiger wie nach doppelseitiger Durchschneidung der Recurrentes bei Katzen, Medianstellung und Unbeweglichkeit der betreffenden Stimmbänder eintrat, welche einige Tage lang anhielt, um dann in Cadaverstellung über zu gehen, ein Resultat, welches er darauf zurückführen will, dass die Medianstellung in diesen Fällen nur durch die Action des Crico-thyreoideus bedingt sei. — Ich behalte mir mein Urtheil über diese Erklärung vor, da ich noch nicht die Zeit gefunden habe, die Wagner'schen Versuche nachzuprüfen, möchte aber schon hier bemerken, dass, ganz abgesehen davon, dass Wagner seine versprochene Erklärung: warum unter diesen Umständen überhaupt die Medianstellung nach einigen Tagen in die cadaveröse Position übergehe, bis jetzt schuldig geblieben ist, ich sagen muss, dass in den äusserst zahlreichen Experimenten von Recurrensdurchschneidung bei den verschiedensten Thiergattungen, die ich seit dem Jahre 1881 theilweise allein, theilweise in Verbindung mit Professor Horsley gemacht habe, mir die beschriebene Medianstellung nicht zu Gesicht gekommen ist.

Ferner sind an dieser Stelle die anatomisch-histologischen Arbeiten von Grützner[105]) und Simanowsky[106]) zu erwähnen. Die Ergebnisse Grützner's, der geneigt scheint, die Glottisverengerer als „weisse", die Erweiterer als „rothe" Muskeln aufzufassen, (von Simanowsky, der in Grützner's Laboratorium arbeitete, werden dieselben direkt so bezeichnet), stehen in so diametralem Gegensatz sowohl zu der nunmehr als gesichert zu betrachtenden Thatsache, dass die Erweiterer bei organischen, progressiven Schädlichkeiten, welche den ganzen Nerven treffen, zuerst erliegen, wie auch zu den physiologischen Versuchen, welche von Professor Horsley und mir[107]) angestellt worden sind, dass ich mich an dieser Stelle begnügen muss, auf diese bisher ungelösten Widersprüche einfach aufmerksam zu machen. Gehörten die Erweiterer in der That zur Klasse der rothen Muskeln, die Verengerer zur Klasse der weissen, so würde man im Einklang mit den allgemeinen Kenntnissen über die biologischen Eigenschaften dieser Muskelgruppen erwarten müssen, dass die Erweiterer organischen krankmachenden Einflüssen länger

[105]) „Ueber physiologische Verschiedenheiten der Skeletmuskeln." Breslauer ärztliche Zeitschrift No. 18 u. 24, 1883 und „Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln." Recueil Zoologique Tome I, No. 4, 1884.

[106]) „Ein Versuch zur Erklärung des Unterschiedes im Verhalten der Glottisschliesser und -erweiterer bei Kehlkopflähmungen centralen Ursprungs" (in russischer Sprache) Getchen klin. Gaz. No. 26 to 29, 1885. Referat im Internationalen Centralblatt für Laryngologie etc., Febr. 1886.

[107]) „On an apparently peripheral and differential action of ether upon the laryngeal muscles. B. M. J. 4. and 11. Sept. 1886.

widerstehen würden als die Verengerer. In Wirklichkeit aber besteht ja gerade das umgekehrte Verhältniss. Diese bio-chemische Frage wird, wie weiterhin gezeigt werden soll, in Zukunft aufs Eingehendste studirt werden müssen, da in ihr vermuthlich die letzte Erklärung für das verschiedene Verhalten der Glottisöffner und -schliesser bei progressiven, organischen Läsionen ihrer Nervenbahnen gefunden werden wird.

Endlich sind an dieser Stelle noch die Experimente von Franklin H. Hooper[108]) und Frank Donaldson junior[109]) zu nennen. Hooper's Aeusserungen in der sich an die Verlesung seiner Arbeit anschliessenden Discussion in der amerikanischen Laryngologischen Gesellschaft (Transactions of the American Laryngological Association, 1885, pp. 23 et seq.) enthalten wohl die heftigsten Angriffe gegen die Thatsache der grösseren Vulnerabilität der Erweiterer, die je auf dieselbe gemacht worden sind, ohne diese Angriffe sachlich zu begründen und die Thatsache in irgend welcher Weise zu entkräften. Die Bedeutung der von Hooper im Laufe seiner Experimente zufällig gemachten wichtigen Entdeckung, dass dem Aether eine peripherische und differenzirende Wirkung auf die Kehlkopfmuskeln zukommt, ist von dem Entdecker ursprünglich nicht in ihrem richtigen Lichte erkannt und erst von Horsley und mir[110]) später richtig gewürdigt worden.

Die Donaldson'schen Arbeiten, in deren erster der Verfasser die Thatsache der grösseren Vulnerabilität der Erweitererfasern direkt bekämpft, während er sie in der zweiten ebenso direkt anerkennt, besitzen dadurch dauernden Werth, dass in ihnen die Thatsache der leichteren Erregbarkeit der Erweiterer durch schwache, electrische Ströme demonstrirt wird. — Beide letztgenannte Autoren haben sich auch weiterhin in dankenswerther Weise mit Reiz-Experimenten am Recurrens beschäftigt; doch haben die betreffenden Arbeiten, soweit abzusehen, keine direkte Bedeutung für die Entwicklung der Lehre von den motorischen Kehlkopflähmungen.

Wie man sieht, hat es an Mannigfaltigkeit der Hypothesen zur Erklärung des Phänomens der früheren Erweitererlähmung nicht gefehlt. Von allen diesen Hypothesen aber hat sich nicht eine einzige allgemeine Anerkennung erwerben können. Die meisten derselben haben nur ein ganz vorübergehendes Interesse erweckt, mehrere derselben sind überhaupt nicht allgemein bekannt geworden.

[108]) „The respiratory function of the human larynx." New-York, Med. Journal, Juli 4, 1885.

[109]) „The function of the recurrent laryngeal nerve." The Amer. Journ. of the Med. Sciences, July 1886 and New-York, Med. Journal, 6. and 13. Aug. 1887.

[110]) Brit. Med. Journ. 4. and 11. Sept. 1886.

Ganz anders dagegen steht es mit der einen noch zu erwähnenden Theorie, welche bis auf den gegenwärtigen Augenblick eine Reihe von Anhängern zählt, während sich eine weitere Reihe zweifelhaft und abwartend gegenüber dem Kampfe verhält, welcher sich zwischen den Anhängern dieser Theorie und denen der alten Auffassung erhoben hat. Ich spreche selbstverständlich von der Krause-schen Contractur-Hypothese.[111])

Ausgehend nämlich von dem Wunsch, den pathologischen Vorgang, für den sich eine genügende Erklärung zur Zeit anscheinend weder aus den klinischen Beobachtungen noch aus dem Leichenbefunde ergab, experimentell nachzuahmen, wollte Krause hierzu, nachdem ihm missglückt war, das Phänomen unter seinen Augen entstehen zu sehen, denjenigen Process, in Folge dessen sich am häufigsten während des Lebens die Erscheinung der Medianstellung des Stimmbandes herausstellt, d. h. den Druck einer Geschwulst auf die motorischen Kehlkopfnerven, experimentell erzeugen, und befestigte, wie er meinte, in Nachahmung dieses Ereignisses ein Stück Kork mittelst eines Gummibandes oder einer in Wasser erweichten Violinsaite an einem früher sorgfältig frei präparirten Kehlkopfnerven, der dann wieder in die Tiefe der Wunde versenkt wurde. Es zeigten sich nach einigen Stunden zuerst leichte vibrirende Zuckungen, etwas länger anhaltende Medianstellung und nach etwa 24 Stunden dauernd feste Medianstellung. Diese Medianstellung hielt gleichmässig und ununterbrochen 2—5 Tage an, dann ging sie in die der totalen Lähmung über. Wurde dasselbe Experiment am Nervus Vagus vorgenommen (es verdient bemerkt zu werden, dass Krause stets doppelseitig operirte) so traten die Stimmbänder in eine „dauernde ruhige Exspirationsstellung“.

Aus seinen Ergebnissen schliesst Krause, dass das von ihm producirte Phänomen als eine Reizerscheinung aufzufassen ist, und bemüht sich im Weiteren, theilweise auf Grund vereinzelter früher beobachteter klinischer Fälle, theilweise auf der Basis theoretischer Erwägungen, theilweis gestützt auf Citate aus den Werken neurologischer Autoritäten, den Nachweis zu führen, dass auch die pathologische Erscheinung beim Menschen nicht, wie bis dahin allseitig angenommen, eine primäre Lähmung der Glottiserweiterer gefolgt von paralytischer Contractur der Antagonisten, sondern eine primäre neuropathische Contractur sämmtlicher vom Recurrens versorgter Muskeln mit Ueberwiegen der Verengerer darstelle.

---

[111]) „Untersuchungen und Studien über Contracturen der Stimmbandmuskeln“. Virchow's Archiv, Bd. 98, Heft 2, p. 294.

Vorstehendes ist eine möglichst knappe, dabei aber, wie ich hoffe, die wichtigsten Thatsachen getreu recapitulirende Inhaltsangabe dieser wichtigen Arbeit. Die Details müssen selbstverständlich im Original nachgelesen werden.

Dass die Krause'sche Theorie zahlreiche Anhänger gefunden hat, und noch findet, ist nicht wunderbar. Zunächst setzt sie an die Stelle der früheren nahezu vollständigen Dunkelheit über den Grund des Phänomens eine leicht fassliche und bequeme Erklärung; zweitens besticht sie auf den ersten Blick durch ihre grosse Einfachheit; drittens wird vielerseits das Imprimatur einiger weniger Thierexperimente höher gestellt als eine noch so lange und in sich homogene Reihe sorgfältiger klinischer und pathologisch-anatomischer Beobachtungen, und endlich muss der Krause'schen Arbeit unstreitig zugestanden werden, dass die in ihr vertretenen Ansichten mit grosser Geschicklichkeit verfochten werden.

Demgemäss haben sich dann speciell, wie bereits erwähnt, eine ganze Reihe von Laryngologen zu Anhängern dieser Theorie erklärt, so Möser,[112]) Gouguenheim,[113]) J. Solis-Cohen,[114]) (wenn ich seine gegenwärtigen Ansichten richtig verstehe) Moure[115]) und neuerdings auch Massei,[116]) der seine früheren Ansichten über diese Frage, wie er selbst erklärt, geändert hat.

Andererseits liegen die Schwächen der Theorie so offenbar zu Tage, dass fast vom ersten Augenblick ihrer Publication an, sich Opposition gegen dieselbe erhob. Nachdem nämlich der Verfasser über die Ergebnisse und Deutung seiner Versuche zunächst in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin[117]) berichtet hatte, legte er dieselben von neuem der Laryngologischen Section des 8ten Internationalen Medicinischen Congresses zu Copenhagen vor.[118]) In der Discussion, welche sich an diesen Vortrag anschloss (l. c.) machten B. Fraenkel, Boecker und ich sofort Bedenken gegen die Krause-sche Auffassung geltend. Ich selbst erklärte (l. c.), dass ich natürlich vorläufig mit meinem Urtheil über die Gesammtauffassung

112) „Zur Aetiologie der Stimmbandlähmungen". Deutsches Archiv für klin Med., vol. 37, Heft 6, 1885.

113) „Quelques reflections à propos de l'affection dite paralysie des dilatateurs de la glotte". Annales des maladies de l'Oreille et du Larynx., No. 1, 1886.

114) „Three cases of pressure upon the recurrent laryngeal nerve etc." Trans. of the College of Physicians of Philadelphia, 1886.

115) „Leçons sur les maladies du larynx". 1890, Paris, p. 313 ff.

116) „Contributions à l'étude des névrites primaires du tronc du recurrent". Revue Mensuelle de la laryngologie etc., No. 20, 1889.

117) Verhandlungsberichte, Jahrgang 1883 u. 1884, No. 17 u. 18.

118) Comptes Rendus du Congrès. Vol. IV, Copenhagen, 1886, p. 43 ff.

zurückhalten müsse, aber nicht umhin könne, schon jetzt folgender Punkte zu gedenken:

1. „Soll man bei multiplen Lähmungen, wie solche von Remak und mir beschrieben seien, die u. A. vorhandene Stimmband-affection auch als Contractur ansprechen? Warum unter lauter Ausfallserscheinungen diese eine Contractur?"

2. „Das Auftreten einer so vollkommenen Degeneration der Postici als reine Folge der Contractur der Adductoren sei mir vorläufig noch nicht einleuchtend."

3. „Mit allen pathologischen Erfahrungen würde es im völligsten Gegensatz stehen, wenn organische Erkrankungen des Vagus eine dauernde Inspirationsstellung des betreffenden Stimmbandes auslösen sollte, wie dies das Resultat der Krause'schen Versuche war. Man sähe vielmehr in allen solchen Fällen, ausser wenn die Lähmung complet sei, einseitige oder in manchen Fällen reflectorisch ausgelöste, doppelseitige Posticusparalyse."

„Die genannten erschöpften nicht meine Bedenken, man werde bei der Schwierigkeit der Frage und der Experimente die Publication der Krause'schen Arbeit abwarten müssen."

Nachdem diese Arbeit nun erschienen war, erhoben zunächst O. Rosenbach[119]) und B. Fraenkel[120]) weitere Widersprüche gegen die Krause'sche Auffassung. Beide Autoren kritisirten vor Allem die Krause'schen Experimente selbst, sowie den Deutungsversuch derselben als einer Contractur. Auch Möser und Tervaert machten in ihren bereits genannten Arbeiten verschiedene Bedenken gegen die Krause'sche Auffassung geltend. Auf die Einwürfe Rosenbach's und Möser's antwortete Krause dann in zwei neuen Arbeiten[121]) polemischen Inhalts, von denen die zweite endlich Klarheit über die Frage brachte, welche Muskeln des Kehlkopfs man sich eigentlich als in Contractur befindlich vorstellen solle. Bis dahin nämlich waren mehrfach Missverständnisse dadurch veranlasst worden, dass in Folge wechselnder Ausdrucksweise des Autors man sich bald zu der Vermuthung gedrängt sah, er stelle sich nur die Hauptmasse der Kehlkopfmuskulatur, d. h. die Verengerer als in Contractur vor, bald er spreche von der Contractur sämmtlicher vom Recurrens versorgter Kehlkopfmuskeln. Seine Antwort an Möser stellte endlich

---

[119]) „Ueber das Verhalten der Schliesser und Oeffner der Glottis bei Affectionen ihrer Nervenbahnen". Virchow's Archiv, Bd. 99, Heft 1, 1885.

[120]) Internationales Centralblatt für Laryngologie etc. Oct. 1885, p. 87.

[121]) a) „Ueber die Adductoren-Contractur (vulgo Posticuslähmung) der Stimmbänder". Virchow's Archiv Bd. 102, 1885.

b) „Zur Pathogenese der Adductoren-Contractur der Stimmbänder". Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 38, Heft 5 u. 6, 1886.

die Sache definitiv dahin fest, dass es sich um eine Contractur sämmtlicher vom Recurrens versorgter Kehlkopfmuskeln handeln solle.

Die um dieselbe Zeit erschienenen Arbeiten von Gerhardt,[122]) Michael[123]) und Weil[124]) nehmen eine vermittelnde Stellung zwischen der älteren und neueren Anschauung ein.

Meine eigenen Einwürfe gegen die Krause'sche Theorie brachte ich erst im Jahre 1886 in einem in der Laryngologischen Section der deutschen Naturforscherversammlung zu Berlin gehaltenen Vortrag: „Abductoren-Paralyse, nicht Adductoren-Contractur", vor,[125]) da ich es vor allen Dingen gegenüber den befremdenden Angaben Krause's über die Stimmbandstellung bei experimenteller Vaguscompression für erforderlich hielt, die Experimente selbst zu wiederholen, worüber Zeit verging. Der Vortrag bildet einen Abschnitt einer grösseren Arbeit, die im Jahre 1886 bereits im Manuscript fast vollständig druckfertig vorlag, die aber aus vielen Gründen bis zu diesem Augenblick noch nicht zur Publication gekommen ist. Von dem Vortrag selbst sind daher nur kurze Referate im Tageblatt der Naturforscherversammlung und in einigen Berichten über die Verhandlungen erschienen, und es dürfte vielleicht hauptsächlich diesem Umstande zuzuschreiben sein, dass meine Argumente gegen die Contractur-Hypothese anscheinend nicht dieselbe Verbreitung erlangt haben, wie meine ersten Arbeiten und wie die Krause'sche Arbeit selbst. Ich hoffe nunmehr in nicht zu ferner Zeit meine Arbeit in extenso zu veröffentlichen, halte es aber für richtig, an dieser Stelle einen etwas ausführlicheren Auszug meines Vortrags zu geben, da derselbe meine Hauptgründe gegen die Annehmbarkeit der Krause'schen Theorie enthält, Gründe, welche bis auf den heutigen Tag meines Wissens vollständig unwiderlegt geblieben sind:

Nach einer Verwahrung gegen die Beweiskraft nur klinisch beobachteter Fälle als Gegenbeweise gegen das von mir aufgestellte Gesetz berichtete ich über mehrere von mir in Gemeinschaft mit Professor Victor Horsley an verschiedenen Thiergattungen angestellte Experimentalreihen, aus welchen hervorgeht, 1. dass nach dem Tode die Glottiserweiterer von allen eigentlichen Kehlkopfmuskeln bei Weitem zuerst ihre electrische Erregbarkeit einbüssen; 2. dass,

[122]) „Posticus-Lähmung oder Adductoren-Contractur". Sitzungsberichte der Würzburger Physicalisch-Medicinischen Gesellschaft, 1885.

[123]) „Aphonia und Dyspnoea spastica". Wiener med. Presse, No. 41 u. 42, 1885.

[124]) „Lähmung der Glottiserweiterer als initiales Symptom der Tabes dorsalis". Berliner klin. Wochenschr., No. 13, 1886.

[125]) Tageblatt der 59. deutschen Naturforscherversammlung. Berlin, 1886, p. 226.

wenn ein mit Chromsäurelösung getränkter Faden durch einen Recurrens gezogen und das Versuchsthier 8 Tage später getödtet wird, der Crico-arytaenoideus posticus der betreffenden Seite von allen Kehlkopfmuskeln zuerst seine Erregbarkeit verliert. Beiläufig bemerkte ich, 1. dass ich die Angaben Krause's über den Glottisschluss während der Todtenstarre beim Menschen nicht habe bestätigen können, 2. dass der Ausdruck „cadaveröse Position der Stimmbänder“ überhaupt bedenklich sei, weil die Stellung der Stimmbänder nach dem Tode bedeutend variire.

Ich verbreitete mich hierauf über die Fehlerquellen des Thierexperiments bei der Entscheidung der vorliegenden Frage, deren ich nicht weniger als 8, mir selbst bekannt gewordene, aufzählte, und zog aus meinen Erfahrungen den Schluss, dass man das Thierexperiment in Fragen dieser Art überhaupt nur mit grösster Vorsicht verwerthen, und dass dasselbe keinesfalls beanspruchen dürfe, hier als entscheidende Instanz zu gelten.

Gelte das schon für viele physiologische Experimente an den Kehlkopfnerven, so gelte es noch in viel höherem Maasse für diejenigen Versuche, welche eine Nachahmung gewöhnlich chronisch verlaufender pathologischer Processe anstrebten. Krause sei nach meiner Ueberzeugung hauptsächlich dadurch zu zu weit gehenden Behauptungen gekommen, dass er den von ihm gesetzten plötzlichen und intensiven Reiz einfach mit dem ganz allmälig zunehmenden Reiz beim pathologischen Vorgang identificirt habe. Dass die von ihm experimentell erzeugte Medianstellung als Reizerscheinung zu deuten sei, gäbe ich ohne Weiteres zu, wenngleich nicht das geringste Bedürfniss vorliege, dieselbe als „primäre neuropathische Contractur“ zu bezeichnen. (Dieser Punkt wurde ausführlich erörtert.) Ebensowenig stelle ich in Abrede, dass in einigen wenigen Fällen acuten Charakters auch beim Menschen neuropathische Medianstellungen als Reizerscheinungen zu deuten sein mögen. Es sei ein zweifelloses Verdienst Krause's, auf diesen Punkt aufmerksam gemacht zu haben, aber ich müsse der Generalisation dieses Gedankens, wie er sie in seinen Arbeiten anstrebe, durchaus entgegentreten. Es handele sich beim Menschen fast immer um eine langsame Zerstörung der Nerven, bei der Druckschwankungen — und mit ihnen Reizerscheinungen — freilich vorkommen könnten, sehr häufig aber gänzlich fehlten. Auch in Fällen letzterer Art käme es, wie der Leichenbefund zeigte, zu früherem Erliegen der Postici. Dass die Atrophie dieser Muskeln, wie Krause wolle, als „Inactivitätsatrophie“ gedeutet werden solle, widerspreche seiner eigenen Hypothese, der zufolge alle vom Recurrens versorgten Muskeln,

also auch der Erweiterer, sich in einem chronischen Reizzustande befinden sollten.

Völlig ausschlaggebend aber sei für mich Folgendes: Wenn Krause's allgemeine Vorstellung von den sich beim Recurrens abspielenden Vorgängen richtig wäre, so ergebe sich aus derselben mit logischer Nothwendigkeit die Forderung, dass überall im Körper, wo sich völlig analoge Verhältnisse unter völlig gleichen Bedingungen abspielten, gesetzmässig dasselbe Resultat zu Stande kommen müsse. Wo also immer ein Druck einer langsam wachsenden Geschwulst einen motorischen Nerven allmälig leitungsunfähig mache, würde man nach dieser Anschauung gesetzmässig Contractur erwarten müssen. Man finde aber nicht solche, sondern Lähmung (Facialislähmung, Lähmung des Plexus brachialis, Krückenlähmung etc.). Dies sei für mich entscheidend!

Die Citate aus den Werken von Charcot, Erb, Eulenburg, Hitzig, Seeligmüller, durch welche Krause seine Ansicht zu stützen versuche, seien für die vorliegende Frage nicht zu verwerthen, da dieselben auf ganz andere Verhältnisse Bezug nähmen. Dies sei mir von den betreffenden Herren auf direkte Fragen bestätigt worden.

Was die Verhältnisse beim Vagus betrifft, so differirten meine und Horsley's experimentellen Ergebnisse völlig von denen Krause's, entsprächen dagegen, soweit überhaupt Resultate erzielt worden seien, den pathologischen Verhältnissen. Bedürfe es endlich noch eines weiteren Anhaltspunktes dafür, dass die neuropathische Medianstellung in der Regel als Resultat einer primären Erweitererlähmung aufzufassen ist, so finde sich derselbe in Fällen multipler Hirnnervenaffection, wie solche u. a. von Mac Bride und mir genau beobachtet worden seien, und in welchen in den Gebieten aller anderen afficirten Nerven unzweifelhafte Lähmungserscheinungen vorgelegen hätten. Es erschiene im höchsten Grade unwahrscheinlich, dass hier neben Ausfallserscheinungen in allen anderen Nervengebieten sich im Vago-Accessorius-Gebiet stets Reizerscheinungen vorfinden sollten.

Alles zusammengenommen, müsse man Krause gewiss dankbar sein dafür, dass er die Möglichkeit einer Reizerscheinung so scharf betont habe, und jedenfalls werde man in acut entstandenen Fällen von neuropathischer Medianstellung eines Stimmbandes, oder der Stimmbänder, nicht nur an Posticusparalyse, sondern auch an Reizerscheinungen denken müssen. Die allgemeine Deutung der Erscheinung als Contractur aber sei nach meiner Ansicht entschieden zurückzuweisen und die alte Deutung der Medianstellung als Posticusparalyse reiche für fast alle Fälle vollständig aus.

In der Discussion, welche meinem Vortrag folgte, vertheidigte

Krause seine Deutung, kritisirte meine und Horsley's Experimente, gab aber zu, dass an einem Nerven ebenso wohl Reiz- wie Lähmungszustände vorkommen könnten, und dass es vielleicht der Eifer des Forschers gewesen sei, welcher ihn wie mich zu einer zu weit getriebenen Exclusivität veranlasst habe, mit der wir gesagt hätten: nur das eine oder das andere kann wahr sein, das eine schliesst das andere aus.

Im Uebrigen ist aus der Discussion hervorzuheben, dass kein einziger der zahlreichen Redner, welche an derselben theilnahmen, die Anschauung Krause's theilte; dass dagegen Remak vom allgemein neurologischen Standpunkte aus sich dahin aussprach, dass er vollständig auf meinem Standpunkte stehe, einmal in der Beziehung, dass so schwierige Fragen überhaupt nicht im Wege des rohen Experiments, sondern nur dem klinischer und pathologisch-anatomischer Beobachtungen zu erledigen seien; und andererseits, dass die Laryngologen nicht das Recht hätten, auf Grund irgend welcher Citate ein Vorkommniss in dem Bereiche der Kehlkopfnerven als etwas gewöhnliches oder constantes hinzustellen, was man bei anderen motorischen oder gemischten Nerven nicht sicher kennt.[126])

Diese Discussion ist, meines Wissens nach, das letzte von Bedeutung, das in der uns hier beschäftigenden Frage vorgebracht worden ist. Ich habe im vorigen Jahre (1890) noch einmal bei Gelegenheit der Demonstration über die motorische Innervation des Kehlkopfs, welche ich mit Horsley zusammen in einer combinirten Sitzung der physiologischen, neurologischen und laryngologischen Sectionen des Berliner Internationalen Congresses gab, meinen Standpunkt in dieser ganzen Frage auf das genaueste präcisirt,[127]) und alle im Vorstehenden namhaft gemachten Punkte aufrechterhalten. Ein Widerspruch ist darauf nicht erfolgt, und ich glaube die gegenwärtige Meinung der weitaus grösseren Mehrzahl der Laryngologen und wohl fast aller Physiologen und Neurologen dahin präcisiren zu dürfen, dass die Thatsache des gesetzmässig früheren Erliegens der Erweitererfasern und -muskeln bei organischen, progressiven Läsionen der motorischen Kehlkopfnerven anerkannt ist.

Auch befinden wir uns heute nicht mehr im Zustande vollständiger Dunkelheit über die Gründe dieser Erscheinung.

---

[126]) Die Auszüge aus den Bemerkungen von Krause und Remak in der Discussion sind einem stenographischen Berichte entnommen, welcher für das Internationale Centralblatt über die Sitzungen der Laryngologischen Section der Naturforscherversammlung angefertigt wurde. Dieser Bericht ist in meinem Besitz und soll seiner Zeit in extenso veröffentlicht werden.

[127]) „Ueber die Beziehung des Kehlkopfs zum motorischen Nervensystem." Deutsche med. Wochenschrift 1890, No. 31.

Die von Hooper[128]) entdeckte, von Horsley und mir[129]) bestätigte und erklärte Thatsache, dass ein peripherischer und differenziren-Einfluss des Aethers auf die Kehlkopfmuskeln besteht, der nur auf dem Wege der Circulation zu Stande kommen kann, die Thatsache, dass die Erweiterermuskeln nach dem Tode des Individuums früher absterben als die Glottisschliesser (Jeanselme und Lermoyez, Semon und Horsley, l. c.), die von B. Fraenkel und Gad[130]) demonstirte Thatsache, dass allmälige Abkühluug des Nervus recurrens dazu führt, den Crico-arytaenoideus posticus früher als die Glottisschliesser zu lähmen, — alle diese Thatsachen deuten zusammengehalten mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen von dem früheren Erliegen der Erweiterer darauf hin, dass in der That ein Unterschied in der biologischen Zusammensetzung der Kehlkopfmuskeln, d. h. mit Einschluss der Nervenendigungen, existirt, während die Thatsache, dass auch bei organischen, centralen, d. h. bulbären Leiden die Gangliencentren der Erweiterer früher erliegen als die der Verengerer, (so bei der Tabes) es wahrscheinlich macht, dass eine ähnliche Differenzirung bis in die Nervenkerne selbst hinauf besteht. Das früher unerklärbare Phänomen würde damit in letzter Stelle auf biologische Verschiedenheiten in den Componenten der Kehlkopfnerven und -muskeln zurückzuführen sein, und diese Thatsache würde eine Bereicherung und Erweiterung unseres Wissens über die morphotischen Verhältnisse der Nerven bilden, nicht aber ein so revolutionäres Postulat aufstellen, wie es die in der Contracturhypothese nothwendig enthaltene Forderung einer ganz eigenen und von analogen Verhältnissen in anderen Nervengebieten durchaus verschiedenen Pathologie für die motorischen Kehlkopfnerven ist! — Denn diese biologischen Differenzirungen lehren eben nur, dass, während wir früher wohl Unterschiede zwischen der Reizbarkeit und Resistenzfähigkeit der sensiblen Nerven einerseits, der motorischen andererseits anerkannt, dabei aber vorausgesetzt haben, dass die motorischen Nerven unter einander in diesen beiden Beziehungen vollständig gleich ständen, wir nunmehr hinzuzulernen haben, dass auch unter den motorischen Nerven selbst, resp. in den Lebensbedingungen der von ihnen versorgten Muskeln, feinere Unterschiede bestehen, deren nähere Kenntniss der Gegenstand ferneren Studiums sein muss. Die so gewonnene Thatsache aber schliesst sich völlig ungezwungen in den Rahmen unserer Kenntnisse ein.

[128]) Transactions of the American Laryngological Association, vol. 7.

[129]) Brit. Med. Journal, 4. and 11. Sept. 1886.

[130]) „Versuche über die Ausfallserscheinungen der Stimmbandbewegung bei Abkühlung des Nervus recurrens.“ Centralblatt für Physiologie. 11. Mai 1889

Während sich innerhalb der Decade von 1880 bis 1890 das Interesse an den Kehlkopflähmungen ganz vorwiegend auf die organischen, progressiven Lähmungen vom Vago-Accessorius-Kern abwärts, und ganz besonders auf die soeben geschilderte Erweitererlähmung, concentrirte, ist diesem Interesse im Laufe der letzten Jahre ein Rival in der Frage erwachsen, ob auch oberhalb der Medulla gelegene centrale Läsionen, speciell Rindenaffectionen, Kehlkopflähmungen im Gefolge haben könnten. Die pathologische Seite dieser Frage hat unzweifelhaft ihren Ausgang von den physiologischen Studien genommen, welche im Laufe der letzten 15 Jahre über die Localisation der höchsten Centren in der Hirnrinde gemacht worden sind, und welche dazu geführt haben, dass für die phonatorischen, d. h. die dem Willenseinfluss unterworfenen Funktionen des Kehlkopfs bestimmte Centren in den Grosshirnhemisphären gefunden worden sind.

Nachdem bereits Ferrier,[131]) und bald nach ihm Duret,[132]) im Laufe ihrer Experimente zu der grundlegenden Idee durchgedrungen waren, dass der Phonationsvorgang speciell in der Rinde repräsentirt sei, obwohl es ihnen nicht gelang, den Focus dieser Repräsentation genau zu localisiren, vermochte Krause,[133]) der auf H. Munk's Anregung die Frage genau studirte, zuerst im Jahre 1883 den genauen Sitz des Phonationsgebietes in der Rinde des Hundegehirns definitiv festzustellen. Er fand, dass Glottisschluss, d. h. stets doppelseitige Adduction der Stimmbänder auf Reizung des Stils des Gyrus praefrontalis (praecrucialis, Owen) erfolgte.

Krause's Resultate wurden von Horsley und mir[134]) bestätigt und erweitert.

Die hier hauptsächlich interessirenden Resultate unserer Untersuchungen waren die folgenden:

---

[131]) „The Functions of the Brain," 1876.

[132]) „Traumatismes cérébraux," 1878, p. 142.

[133]) „Ueber die Beziehungen der Grosshirnrinde zu Kehlkopf uud Rachen." Sitzungsber. d. königl. preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin, Nov. 1883 und Arch. f. Anat. u. Physiol. Phys. Abth., 1884.

[134]) Brit. Med. Journal, 21. Dec. 1889; Berliner klin. Wochenschrift, 1890, No. 4. Deutsche med. Wochenschrift, 1890, No. 31. Phil. Trans. of the Royal Society of London, vol. 181, B., 1890.

Auf die überflüssige und unerfreuliche Controverse, welche Krause wegen seiner von uns nicht nur nicht angefochtenen, sondern in den Jahren 1886 u. 1887 an vier verschiedenen Stellen direct bestätigten Priorität, nach dem Erscheinen unserer vorläufigen Mittheilung im British Med. Journal, begann, ist hier nicht die Stelle, näher einzugehen. Dieselbe findet sich in den ersten Nummern der Berliner klin. Wochenschrift, 1890. Sie muss aber hier erwähnt werden, weil sich in Horsley's und meinen Antworten principiell wichtige Bezugnahmen auf die Lähmungen des Kehlkopfs finden.

1. Dass sich in jeder Grosshirnhemisphäre ein Gebiet für die doppelseitige Repräsentation der Adductionsbewegung der Stimmbänder befindet. (Bestätigung von Krause's Ergebniss.)

2. Dass wir, mit Ausnahme der Katze, bei keiner Gattung von Versuchsthieren in der Hirnrinde ein Gebiet für die Abductionsbewegungen der Stimmbänder entdecken konnten.

3. Dass, wenn eines oder beide Rindengebiete für Adduction der Stimmbänder so vollständig extirpirt werden, dass Reizung der Nachbarschaft der Wunde keine Wirkung auf den Kehlkopf erzielt, nach aseptischer Heilung der Wunde keine Lähmung der Stimmbänder beobachtet wird. Ferner, dass, wenn später das correspondirende Gebiet in der anderen Hemisphäre gereizt wird, eine ganz so vollkommene doppelseitige Adduction der Stimmbänder erfolgt, als ob das gegenüber liegende Gebiet intact wäre.

Aus diesen Thatsachen zogen wir betreffs der Kehlkopflähmungen folgenden Schluss: „Einseitige Zerstörung producirt keine Wirkung." So etwas wie die behauptete „einseitige Stimmbandlähmung in Folge von Läsionen einer Grosshirnhemisphäre" existirt daher überhaupt nicht. Die Richtigkeit unserer Angabe erhellt aus der Thatsache, dass die motorische Aphasie nicht identisch mit Aphonie ist. Ausserdem haben die, wenige Stunden nach dem apoplectischen Insult angestellten Beobachtungen des einen von uns (F. S.) an verschiedenen Patienten mit vollständiger Aphasie und rechtseitiger Hemiplegie definitiv gezeigt, dass in solchen Fällen die Bewegungen der Stimmbänder durchaus normal erhalten sind.

Während Mott[135a]) und Sherrington,[135b]) Horsley's und meine Ergebnisse bestätigten, stehen den experimentellen Resultaten der bisher genannten Beobachter die Angaben von François Franck[136]) und Masini[137]) gegenüber.

Ersterer stellte überhaupt die Existenz einer differenzirten Repräsentation des Kehlkopfs oder anderer Theile des Respirationsapparats in der Gehirnrinde in Abrede. Hierauf hat bereits Krause[138]) genügend geantwortet. Masini fand in vier Fällen, dass Reizung des Phonationsgebietes in der Hirnrinde mit schwächeren Strömen zunächst alleinige Bewegungen des Stimmbands der entgegengesetzten Seite zu Folge hatte, welche dann von späteren

---

135a) British Medical Journal, 1890.

135b) „Note on bilateral degeneration in the pyramidal tracts etc." Brit. Med. Journal, 4. Januar 1890.

136) „Leçons sur la fonction motrice du cerveau". Paris 1887, p. 146 to 148.

137) Archivi italiani di Laryngologia. Napoli, April 1888, p. 45.

138) „Zur Frage der Localisation des Kehlkopfs in der Grosshirnrinde". Berl. klin. Wochenschrift, No. 25, 1890.

und langsameren Bewegungen des der gereizten Seite entsprechenden Stimmbandes gefolgt wurden. Er ist, soweit bekannt, der einzige Experimentator, der dies Ergebniss erzielt hat, und es mag gleich hier bemerkt werden, dass trotz der grossen Anzahl von einschlägigen Versuchen, die Horsley und ich nicht nur vor der Veröffentlichung seiner Angaben, sondern auch nach deren Publication, mit der bestimmten Absicht, dieselben zu prüfen, unternommen haben, wir nicht ein einziges Mal dieselben haben bestätigen können. Gerade auf diesen Punkt aber kommt es in der Frage, ob einseitige Grosshirnläsionen organische einseitige Kehlkopflähmungen bewirken können, vor allem an, wie aus dem Folgenden sofort hervorgehen wird.

Obwohl nämlich[139]) bereits früher eine gewisse Anzahl von Fällen veröffentlicht worden war (z. B. von Andral, Gerhardt, Friedreich, Foville, Duval, Löri, Lewin, Livio Ronci, Luys, Cartaz, Massei etc.,[140]) in welchen gleichzeitig mit organischen Läsionen der höheren Centren, Stimmstörungen oder selbst thatsächliche Kehlkopflähmungen beobachtet worden waren, so lässt sich aus ihnen allen für die Entscheidung der gegenwärtigen Frage kein bestimmter Schluss ziehen, weil sie sämmtlich nach der einen oder der anderen Richtung hin unvollständig sind.

In einigen derselben ist die Diagnose einer Grosshirnläsion durchaus nicht über allen Zweifel erhaben; in anderen existirten multiple Läsionen; in einer dritten Categorie war keine laryngoscopische Untersuchung vorgenommen worden, und wieder in anderen endlich hatte eine Autopsie entweder gar nicht stattgefunden, oder die Beschreibungen der letzteren, wo solche vorhanden, sind mangelhaft mit Bezug auf den Zustand der Medulla oblongata, der peripherischen Theile der Kehlkopfnerven, der mikroskopischen Untersuchung der Medulla, der Nervenfasern und der Muskeln selbst u. s. w.

Im Jahre 1884 glaubte Bryson Delavan[141]) mittelst klinischer Beobachtung das motorische Rindencentrum für den Kehlkopf bestimmen zu können. Er gründete diese Meinung auf zwei Fälle, von denen der eine von Seguin, der andere von ihm selbst beobachtet

---

[139]) In der nachstehenden Schilderung folge ich der von Horsley und mir in unserer Arbeit über die centrale motorische Innervation des Kehlkopfs in den Transactions of the Royal Society 1890 gegebenen Darstellung.

[140]) Die Litteratur dieser Fälle findet sich in Masini's, Garel und Dor's und Rossbach's gleich zu besprechenden Arbeiten. Dieselben sind hier nicht einzeln auf ihre Publikationsstellen zurückgeführt, weil die genannten Autoren selbst zugeben, dass sie alle keinen entscheidenden Werth für die unter Discussion stehende Frage besitzen.

[141]) Comptes Rendus des travaux de la Section de la Laryngologie du huitième Congrès International periodique des Sciences médicales. Copenhague 1884, p. 70.

worden war. Im ersteren Falle aber war keine laryngoscopische Untersuchung gemacht worden, während Delavan selbst einige Jahre später freimüthig angab,[142] dass in seinem eigenen Falle, in welchem er die Kehlkopflähmung einer Grosshirnläsion zugeschrieben hatte, bei der Obduction es sich ergeben habe, dass die centrale Störung thatsächlich bulbärer Natur gewesen sei.

Kürzlich hat Rossbach[143] eine sehr interessante Arbeit über die Frage veröffentlicht, in welcher er aus einem sorgfältig von ihm selbst beobachteten Falle den Schluss zieht, dass einseitige Lähmung eines Stimmbandes durch eine Läsion der gegenüberliegenden Insel producirt werden könne. Angesichts der Thatsache aber, dass in seinem Falle auch Atrophie der correspondirenden Seite der Zunge vorhanden war, welche ganz unzweifelhafter Weise ihren Ursprung einer Läsion der Ganglienzellen des Hypoglossuskerns in der Medulla oblongata verdankte, und dass auf die Integrität des Vagoaccessorius-Kerns in der Medulla nur theoretisch aus der Thatsache geschlossen wurde, dass die Fasern des Nerven selbst, so wie der Kehlkopfmuskeln nicht atrophisch waren, während andererseits durchaus nicht der Beweis vorlag, dass die Kehlkopfläsion bereits so lange bestanden hatte, dass nothwendiger Weise Atrophie hätte folgen müssen, — kann auch dieser Fall nicht als beweisführend für die These seines Autors angesehen werden.

Eine neuere Arbeit von Scheff[144] bringt nichts über die Pathogenese seiner Fälle, was irgend wie aufklärend wirken könnte.

Für die principielle Entscheidung der Frage dagegen dürfte von besonderer Bedeutung die Controverse zwischen den Herren Garel und Dor einerseits, und Professor Horsley und mir andererseits sein, welche sich an die Veröffentlichung eines Falles der erst genannten Autoren[145] anschloss.[146]

Bereits früher hatte Garel einen Fall berichtet,[147] aus welchem er den Schluss gezogen hatte, dass eine einseitige Kehlkopfparalyse durch Rindenläsion der gegenüber liegenden Hemisphäre bewirkt werden könne. Horsley und ich[148] traten damals schon dieser Ansicht, auf Grund unserer Experimente, bestimmt entgegen.

---

[142]) Transactions of the American Laryngological Association, 1888, p. 195. — Vgl. a. New-York Med. Journ., 22. Juni 1889.

[143]) „Localisation des corticalen Stimmcentrums beim Menschen". Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 46, März 1890.

[144]) „Zur Pathologie der Motilitätsstörungen des Kehlkopfs etc." Allg. Wiener Med. Zeitung, No. 22, 1890.

[145]) Annales des Maladies de l'oreille et du larynx, April 1890.

[146]) Ibid. Mai und Juni 1890.

[147]) Ibid. Mai 1886.

[148]) Lancet, 1886.

In dem nunmehr mit Dor zusammen veröffentlichten Falle hält Garel seine ursprüngliche Ansicht aufrecht, und dehnt dieselbe auf Grund des Leichenbefundes dieses zweiten Falles dahin aus, dass auch eine einseitige Läsion der inneren Kapsel vollständige Stimmbandlähmung der gegenüber liegenden Seite zu Folge haben könne. Gegen diese Auffassung erhoben Horsley und ich sofort den Widerspruch, dass, erstens, in diesem Falle, nach dem eigenen Bericht der Autoren, die Medulla nicht mikroskopisch untersucht und daher die Abwesenheit einer Läsion dieses Theiles durchaus unbewiesen sei, und zweitens, vom allgemeineren Standpunkt aus, dass die vollständige Lähmung des Stimmbandes in diesem Falle (es stand nach dem Berichte der Autoren in „Cadaver"-stellung) in keiner Weise durch eine Rindenläsion erklärt werden könne. Denn da nach der übereinstimmenden, physiologischen und pathologischen Erfahrung in der Rinde beim Menschen und bei den bisher untersuchten höheren Säugethieren (mit Ausnahme der Katze) nur die phonatorische, nicht aber die respiratorische Function des Kehlkopfs in Gestalt eines speciellen Centrums vertreten ist, so könnte, selbst wenn nach Masini's Ansicht von einem phonatorischen Centrum ein isolirter gekreuzter Effect auf die andere Seite herüber ausgeübt werden könnte, jedenfalls nur die Stimmfunction, nicht aber die hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, von der Medulla besorgte respiratorische Function des Kehlkopfs leiden. Die absolute Unbeweglichkeit des Stimmbandes in dem Garel-Dor'schen Falle also sei mit dem Gedanken einer Rindenläsion in keinem Falle zu vereinbaren. Dass unsere Ansicht nicht auf blosser Theorie beruhe, gehe aus der Thatsache hervor, dass man bei genügender Vorsicht Thieren das ganze Grosshirn inclusive der Capsula interna bis auf den Boden des vierten Ventrikels herab extirpiren könne, und dass dennoch, nachdem der erste Shock der Operation überwunden sei, die Stimmbänder mit ihren respiratorischen Bewegungen fortführen.

Die Antwort der französischen Autoren auf diese Einwendung war eine völlig unbefriedigende. Sie erklärten:

1. Dass eine mikroskopische Untersuchung der Medulla in ihrem Falle durchaus nicht nothwendig gewesen sei;

2. dass sie nur von den cerebralen, nicht aber von medullären Verhältnissen gesprochen haben.

In unserem Schlusswort überliessen wir die Entscheidung über ersteren Punkt den Lesern der Controverse, und betonten mit Bezug auf den zweiten auf's Nachdrücklichste, dass man in dieser ganzen Frage nicht die cerebralen Verhältnisse besprechen könne, ohne immerwährend der medullären Centren und der verschiedenen Func-

tionen, welchen der Kehlkopf diene, zu gedenken. Von diesem Standpunkt aus ist die Controverse von principieller Bedeutung, und jedenfalls wird es in allen zukünftigen Fällen, in denen eine einseitige Stimmbandlähmung auf eine Grosshirnläsion in der entgegengesetzten Seite zurückgeführt werden soll, vor allen Dingen erforderlich sein, durch gründlichste mikroskopische Untersuchung sämmtlicher einschlägiger Theile von der Medulla abwärts und inclusive derselben den unwiderleglichen Beweis zu bringen, dass nicht etwa eine tiefer gelegene Läsion übersehen worden ist! —

An dieser Stelle ist es unumgänglich erforderlich, einige Bemerkungen allgemeinerer Natur einzuschalten über das gegenseitige Verhältniss der klinischen, resp. pathologisch-anatomischen Beobachtung zum Thierexperiment in Fragen solcher Art, wie sie uns bei der Erweitererlähmung einerseits, den centralen Lähmungen andererseits, entgegentreten. Nach früheren Erfahrungen nämlich ist fast mit Sicherheit zu erwarten, dass mit Bezug auf die Ausführungen der beiden vorstehenden Hauptabschnitte der naheliegende Einwurf erhoben werden wird: „Es sei inconsequent, bei der Frage der Erweitererlähmung die Beweiskraft des Experiments anzufechten, bei den centralen Lähmungen umgekehrt mit Berufung auf das Experiment klinische, ja selbst pathologisch-anatomische Beobachtungen zu bemängeln." Ein derartiger Einwurf kann natürlich nur auf diejenigen Eindruck machen, welche sich nicht selbst mit vivisectorischen Experimenten beschäftigen; da aber gerade in den vorliegenden Fragen der Hauptkampf sich auf klinischem Gebiete vollzieht, so erscheint es unerlässlich, es auch denjenigen Forschern, die sich nur mit der klinischen Seite der Frage befassen, klar zu machen, dass sowohl zwischen den Experimenten selbst, als auch zwischen der Bedeutung derselben für beide Fragen ein himmelweiter Unterschied besteht.

In der Frage der corticalen Kehlkopflähmungen befinden wir uns auf dem eigensten Boden des Experiments. Die Frage nach der Localisation specieller Gebiete in der Hirnrinde für die motorische Innervation des Kehlkopfs muss durch das Experiment entschieden werden, ebenso wie das Experiment die Frage nach der Lokalisation der Rindenbezirke für andere Theile des menschlichen Körpers entschieden hat. Die physiologischen Aufschlüsse, die es in dieser Hinsicht gegeben hat, sind überall durch pathologische Erfahrungen bestätigt worden. Der Kehlkopf macht keine Ausnahme von dieser Regel.

Was uns das Experiment hier Neues gelehrt hat, schliesst sich ungezwungen in den Rahmen unseres Wissens ein. Seine Ergebnisse

stehen in keiner Weise im Gegensatz zu dem, was uns frühere klinische Erfahrung gelehrt hat. Mit gutem Grunde habe ich vom ersten Augenblick an, als es sich um die Frage handelte, ob auch beim Menschen in jeder Grosshirnhemisphäre ein besonderes Gebiet für die willkürliche Phonation vorhanden sei, darauf aufmerksam gemacht, dass selbst bei den vollkommensten Fällen rechtsseitiger Hemiplegie mit motorischer Aphasie keine Aphonie vorhanden sei, und dass dies gebieterisch darauf hindeute — abgesehen davon, dass in solchen Fällen laryngoscopisch keine motorischen Bewegungsstörungen der Stimmbänder wahrgenommen werden können — dass auch beim Menschen, wie bei den Versuchsthieren, eine doppelseitige Repräsentation der Phonation vorhanden sei. Hier deckt sich also vollständig Experiment mit pathologischer Erfahrung. — Nun entspricht, wie wir das mit grösster Wahrscheinlichkeit nach Horsleys und meinen Untersuchungen an Affen annehmen können, der Sitz des Phonationsgebiets (linke Seite natürlich) vollständig dem des Sprachcentrums; tiefgehende Läsionen dieses Abschnitts gehören zu den entschieden häufigen und gut beobachteten Krankheiten: müssten wir nun nicht, wenn wirklich eine einseitige Rindenläsion Lähmung des Stimmbandes auf der gegenüberliegenden Seite auslösen könnte, rechtsseitige Stimmbandlähmung und grössere oder geringere Stimmstörung in Fällen dieser Art mit fast derselben Häufigkeit und Regelmässigkeit erwarten, mit der wir die Aphasie und die rechtseitige Hemiplegie selbst sehen? — Aber wie wenige solcher Fälle sind überhaupt berichtet worden, trotzdem die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt schon seit längerer Zeit gerichtet worden ist? Und noch dazu gründen sich die meisten der überhaupt berichteten nur auf klinische Beobachtung während des Lebens, in denen die Möglichkeit multipler, tieferliegender Läsionen ganz und gar nicht ausgeschlossen ist, während die wenigen mit Sectionsbericht veröffentlichten Fälle sämmtlich, wie schon oben erwähnt, nach der einen oder der anderen Richtung hin gerade hinsichtlich dieses Sectionsberichts unvollständig sind.

Aber das Experiment lehrt uns in dieser Frage noch mehr. Es zeigt uns, wie das ja von vornherein zu erwarten war, die grossen Unterschiede, die in der centralen Repräsentation des Kehlkopfs hinsichtlich seiner phonatorischen und seiner respiratorischen Function obwalten. Es lehrt uns, dass die erstere hauptsächlich in der Rinde, die letztere ganz vorwiegend im verlängerten Mark vertreten ist. Ja, es geht so weit darin, uns diese Verhältnisse klar zu machen, dass wir, wie schon erwähnt, durch seine Vermittelung gelernt haben, dass man einem hoch organisirten Thiere nicht nur eines oder beide Phonationscentren, nicht nur eine ganze Grosshirnhemisphäre, sondern

selbst das ganze Grosshirn bis auf den Boden des 4. Ventrikels abtragen kann, ohne dass die respiratorischen Bewegungen der Stimmbänder, wenn die Thiere den Shock der Operation überleben, dadurch die mindeste Veränderung in ihrem Charakter erleiden! — Auf Grund eines solchen Experiments fühle ich mich in der That berechtigt, direkt zu sagen, wenn mir ein klinisch oder pathologisch-anatomisch unvollständig beobachteter Fall entgegen gehalten wird, in welchem eine einseitige corticale Läsion eine Stimmbandlähmung der entgegengesetzten Seite producirt haben soll: „Das ist nicht möglich: hier muss ein Beobachtungsfehler oder -mangel vorliegen," und ich glaube nicht, dass, indem ich das thue, ich dem Thierexperiment blinden Glauben schenke oder dogmatisch urtheile.

Aber ganz anders liegt doch die Sache, wenn, wie in der Frage der Erweitererlähmung, das Experiment nur die Nachahmung eines pathologischen Vorgangs und noch dazu eines gewöhnlich chronischen Processes beabsichtigt. Dass Imitationen kaum je das Original erreichen, ist auf dem Gebiete der Medizin eben so wahr, wie auf anderen Gebieten. Liefert uns aber, wie in der vorliegenden Frage, die Natur selbst ein Experiment in Variationen, deren Mannigfaltigkeit kein Thierversuch nachahmen kann, und mit immer gleichen Resultaten, so muss entschieden dagegen Einsprache erhoben werden, dass aus Nachahmungen des pathologischen Vorganges, die beabsichtigten aber in Wirklichkeit gar keine Nachahmung derselben, sondern einen von ihm wesentlich verschiedenen, wenn auch unter äusserlich ähnlichen Erscheinungen verlaufenden Process darstellen, ausschlaggebende Schlüsse hinsichtlich der Natur des originalen Processes gezogen werden! —

Es gereicht mir zur innigen Freude, dass die Anschauungsweise, der ich in dieser Beziehung huldige, von dem verehrten Manne, dem diese Arbeit gewidmet ist, getheilt wird. Er, der im Jahre 1881 [149]) das Thierexperiment so beredt und warm gegen unberechtigte Einwendungen vertheidigt hatte, sah sich veranlasst, schon drei Jahre später gegen die Ueberschätzung des Experiments in Fragen, wie der vorliegenden, zu warnen, und seine Warnung eignet sich um so mehr zur Wiederholung an dieser Stelle, als es auch bei der von ihm discutirten Frage (der Ossification des Marks an der Amputationsgrenze), die „Gewaltsamkeit der durch das Experiment gesetzten Veränderungen" ist, welche den Vorgang beim Experiment von dem pathologischen Process unterscheidet: „Diejenigen Beob-

[149]) Trans. of the 7th Med. Congress, London. 1881, Vol. I.

achter", sagt er in seiner Rede über Metaplasie[150]), „welche für jeden organischen Vorgang erst einen vivisectorischen Beweis verlangen, täuschen sich, wie mir scheint, über die Bedeutung des Experiments in solchen Fällen. Es giebt pathologische Verhältnisse, welche mit derselben Regelmässigkeit ablaufen und sich beobachten lassen, wie nur immer das Experiment sie herzustellen vermag, ja, welche sogar dem Experiment vorzuziehen sind . . . .

Das ist ein Standpunkt, welcher, wie man sieht, mit dem von mir oben entwickelten völlig identisch ist, und derselbe wird durch den hier folgenden Fall so überzeugend illustrirt, dass ich mir nicht versagen kann, denselben in seinen äusseren Umrissen schon hier mitzutheilen, obwohl er später ausführlich beschrieben werden wird:

Vor einigen Jahren kam eine etwa 48 jährige Frau in meine Poliklinik im St. Thomas's Hospital mit der einzigen Klage über Schlingbeschwerden; das Hinderniss wurde in die Höhe des oberen Theils des Sternums verlegt. Die Kranke sah gelb und cachectisch aus, die physicalische Untersuchung erwies, dass der Oesophagus für eine Sonde vollständig durchgängig war, dagegen zeigte sich unerwarteter Weise, da die Symptome ganz und gar nicht an ein Kehlkopfleiden denken liessen, das linke Stimmband unbeweglich in Medianstellung fixirt. Der Kehlkopf war im übrigen völlig normal. Sonst absolut nichts Anomales zu constatiren. Die nächstliegende Idee mit Berücksichtigung des Alters der Patientin, der anscheinenden Gesundheit aller übrigen Organe, des vollständigen Mangels einer syphilitischen Vorgeschichte, war wohl die, an ein infiltrirendes Oesophaguscarcinom zu denken, welches den Canal selbst noch nicht verschlossen, aber bereits den linken Recurrens zu ergreifen begonnen hätte. Jodkalium-Gebrauch blieb ohne nennenswerthes Resultat. Dagegen zeigte sich etwa 14 Tage später Ptosis des linken Augenlides, dann wieder etwas später Lähmung des linken Rectus externus, wieder etwas später vollständig linksseitige Ophthalmoplegie. Kurze Zeit darauf Sensibilitätsstörungen in der Schleimhaut der linken Wange, dann linksseitige Taubheit, dann linksseitige Facialislähmung etc.[151])

Es war zu dieser Zeit natürlich völlig klar geworden, dass es sich in diesem Falle nicht um eine peripherische, sondern um eine centrale Läsion handelte, welche ganz allmälig alle Hirnnerven der linken Seite in ihr Bereich zog.

Die Patientin wurde nunmehr ins Hospital aufgenommen, und dort in Dr. Bristowe's Abtheilung einer energischen Schmierkur mit gleichzeitigem innerlichem Gebrauch grösserer Dosen von Jodkalium unterworfen. Der Zustand besserte sich darauf im Laufe der nächsten Monate so bedeutend, dass die Patientin, wenn auch nicht völlig genesen, aus dem Hospital entlassen werden konnte. Während der ganzen Zeit aber verharrte das linke Stimmband unbeweglich in der Medianstellung. Die Diagnose lautete schon damals auf Pachymeningitis syphilitica.

Wiederum einige Monate später suchte die Patientin in bedeutend verschlechtertem Zustand das Hospital von neuem auf; die Lähmungserscheinungen auf der

---

150) Vortrag, gehalten auf dem Internationalen Medicinischen Congress in Kopenhagen. 1884, Separatabdruck, p. 14.

151) Ich berichte nach dem Gedächtniss, da sich die Notizen des Falles momentan im Besitz meines Collegen Dr. Bristowe befinden, und es wäre möglich, dass die Reihenfolge der Lähmungen eine etwas verschiedene gewesen ist. An der Sache selbst wird dadurch natürlich Nichts geändert.

linken Seite waren mit grösserer Intensität zurückgekehrt; das linke Stimmband stand nunmehr in Cadaver-Stellung, und die früher laute, normale Stimme war fast vollständig aphonisch geworden. Aber auch auf der rechten Seite waren jetzt Anzeichen beginnender Lähmung verschiedener Hirnnerven zu constatiren. Die Patientin wurde von Neuem einer energischen, antisyphilitischen Behandlung unterworfen, diesmal aber ohne den früheren Erfolg. Die Lähmungserscheinungen auf der rechten Seite schritten immer weiter vor, und unter ihnen war besonders verminderte Auswärtsbewegung des rechten Stimmbandes zu bemerken, die unter unseren Augen constant sich verschlechterte. Noch ehe aber das Stadium vollständiger Erweitererlähmung auf der rechten Seite eingetreten war, ging die Patientin comatös zu Grunde.

Die Section bestätigte die Diagnose auf syphilitische Pachymeningitis.

Alle die afficirten Hirnnerven zeigten sich bei ihrem Austritt aus dem Schädel in der Nähe ihrer Foramina in eine halbsulzige, halb fibröse Masse eingebettet, welche die Nerven theilweise zerstört, theilweise comprimirt hatte. Diesem Schicksal waren auch die Vagoaccessorii beider Seiten nicht entgangen.

Die Bedeutung dieses Falles liegt auf der Hand. Es ist, als ob die Natur selbst uns hätte zeigen wollen, welch' vollkommene Experimente sie anzustellen vermag! Hier haben wir an der Hand eines einzigen Falles die zuverlässigste Antwort auf viele der schwierigsten Fragen, die im Verlauf der Controverse „Posticusparalyse versus Adductorencontractur" aufgetaucht sind: den Uebergang der ursprünglichen linksseitigen Erweitererlähmung in die vollständige Recurrensparalyse; hier haben wir — wie, um die Idee auszuschliessen, dass es sich ursprünglich um eine Contractur der Kehlkopfmuskeln gehandelt hatte, die allmählich in Lähmung übergegangen wäre, — die multiplen Affectionen in den Gebieten der anderen Hirnnerven, die von dem gleichen Process betroffen waren, und die überall nur Ausfalls-, keine Reizerscheinungen darstellten. Und wenn dem gegenüber trotzdem noch der Einwand erhoben werden sollte, dass der Beweis nicht vollständig erbracht sei, dass die ursprüngliche Medianstellung des linken Stimmbandes nicht doch eine Reizerscheinung dargestellt habe, so hat die Natur auch auf diesen Einwand eine ausschlaggebende Antwort in Gestalt der unter unseren Augen allmählich abnehmenden Auswärtsbeweglichkeit des *rechten* Stimmbandes geliefert, welche in keiner Weise als Reizerscheinung gedeutet werden kann! —

Wo ist — wenigstens bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse — das Thierexperiment, welches in dieser Frage ein derartiges überzeugendes, natürliches, pathologisches Experiment auch nur im entferntesten nachahmen könnte? — —

Man wird mich hier hoffentlich nicht missverstehen.

Für mich steht es nach vieljähriger klinischer und experimenteller Beschäftigung mit diesen Fragen vollständig fest, dass weder das Experiment der Klinik noch die Klinik dem Experiment in diesen

Fragen Gesetze vorschreiben dürfe, noch auch dass zwischen beiden unvereinbare Gegensätze bestehen, sondern dass sich beide harmonisch ergänzen, und dass, wo irgendwo ein unvereinbarer Gegensatz zwischen beiden vorzukommen scheint, dieser Gegensatz in der That nur ein scheinbarer ist und bei genügender Geduld und Sorgfalt stets auf fehlerhafte oder unvollständige klinische resp. pathologisch-anatomische Beobachtung, auf Fehler in der Methode und Vornahme des Experiments oder auf eine von vorn herein unrichtige Fragestellung zurückgeführt werden kann.

Gegenüber den beiden grossen Fragen, die in den vorstehenden Abschnitten behandelt worden sind, und die in so vielen Beziehungen nicht nur die Laryngologie, sondern viele andere Zweige unserer Wissenschaft interessiren, treten naturgemäss die anderen Probleme der Nerven-Physiologie und -Pathologie des Kehlkopfs, welche seit der Einführung des Laryngoscops Gegenstände der Untersuchung gebildet haben, einigermassen in den Hintergrund. Doch ist auch hier auf einzelnen Gebieten eine ganze Reihe bedeutender Fortschritte und wichtiger Arbeiten zu verzeichnen.

So ist zunächst, was die Physiologie des Kehlkopfs anbetrifft, die alte Frage von der ursprünglichen Quelle der motorischen Innervation des Kehlkopfs neuerdings durch die Arbeiten von Grossmann[152]) und Grabower[153]) in ein neues Stadium getreten. Ersterem Autor zufolge hat der Nervus laryngeus superior bei Kaninchen seinen Ursprung im oberen, der Recurrens im mittleren Bündel des Vagus. Grabower ist ebenfalls auf Grund von Thierexperimenten zu der Ansicht gekommen, dass nicht der Accessorius, sondern der Vagus der motorische Nerv des Kehlkopfs ist.

Koch[154]) bleibt umgekehrt auf Basis anatomischer Untersuchung bei der gegenwärtig allgemein gültigen Anschauung stehen, die in dem Accessorius den motorischen Nerven für den Kehlkopf erblickt.

Hints[155]) findet auf Grund von Untersuchungen, die hauptsächlich nach der Degenerationsmethode an Kaninchen angestellt sind, dass der Accessorius ausser den motorischen und spinalen Wurzeln auch vom Ganglion jugulare vagi Fasern erhält, und dass der Nervus recurrens grösstentheils aus Accessoriusfasern besteht.

Dees[156]) theilt andererseits wiederum Grabower's Ansicht, dass der Accessorius nicht der motorische Kehlkopfnerv sei.

---

[152]) Wiener klin. Wochenschrift, No. 49, 1889, No. 1, 3 u. 5, 1890.
[153]) Centralblatt für Physiologie, No. 20, 1890.
[154]) Hospitals Tidende, No. 20, 1890.
[155]) Pesther Med.-Chir. Presse, No. 23, 1888.
[156]) Archiv für Psychiatrie, No. 20, 1. Oct. 1888.

Wie man sieht, ist dieses Kapitel, das nach der Schech'schen Arbeit (l. c.) definitiv zu Gunsten der Anschauung abgeschlossen zu sein schien, dass der Accessorius der einzige motorische Nerv für die eigentlichen Kehlkopfmuskeln ausser dem Crico-thyreoideus sei, gegenwärtig wiederum nichts weniger als spruchreif.

Ich kann mir ein eigenes definitives Urtheil in dieser Frage nicht erlauben; nachdem ich aber selbst gesehen habe, wie nach der von Horsley vorgenommenen Durchschneidung des inneren Accessorius-astes bei einem Hunde das gleichseitige Stimmband sofort unbeweglich in Cadaverstellung stehen blieb, während die Section die volle Intactheit des Vagus derselben Seite erwies, sind mir die Ergebnisse Grabower's etc. vorläufig noch nicht verständlich. (Vgl. hierzu auch die weiterhin bei den Fällen von gleichseitiger Zungen-Gaumen-Kehlkopflähmung gemachten Bemerkungen.)

Aehnlich wie mit dieser Frage steht es auch mit der vielfach ventilirten Frage nach der Innervation und der Art der Wirkung des Musculus crico-thyreoideus. Auf Grund sorgfältiger Thierexperimente kam Hooper[157]) zu der schon früher von Magendie ausgesprochenen Ueberzeugung, dass durch die Contraction dieses Muskels, im Gegensatz zu der allgemein herrschenden Ansicht, der Ringknorpel gegen den Schildknorpel hinbewegt würde, nicht umgekehrt.

Diese auch schon früher von Jelenffy und Schech (l. c.) vertretene Ansicht wird auch von Moura-Bourouillou,[158]) Desvernine,[159]) Kiesselbach[160]) und v. Beregszaszy[161]) getheilt.

Die Arbeiten von Simanowsky,[162]) Exner,[163]) Onodi[164]) und Breisacher,[165]) die sich neben vielen anderen auf die Innervation des Kehlkopfs bezüglichen Fragen auch hervorragend mit der Innervation des Crico-thyreoideus beschäftigen, haben einander so widersprechende Resultate ergeben, dass es vorläufig noch nicht möglich ist, sich in diesem Widerstreit der Meinungen eine definitive Ansicht zu bilden.

---

[157]) Transactions of the American Laryngological Association, 1883.

[158]) Comptes Rendus de la Societé française d'Otologie et de Laryngologie, 1884.

[159]) Journal of Laryngology, Feb. 1888.

[160]) Monatsschr. für Ohrenheilkunde, No. 3, 1889.

[161]) Arch. f. d. gesammte Physiologie, 46, 10, 1890.

[162]) Getschen, klin. Gaz., No. 26, 1887, und Pflüger's Archiv, Bd. 42, 1888.

[163]) „Bemerkungen über die Innervation des Musculus Crico-thyreoideus". Arch. f. d. gesammte Physiologie, Bd. 43, 1, 1888. „Ein physiologisches Paradoxon, betreffend die Innervation des Kehlkopfs". Centralblatt für Physiologie, 6, 1889.

[164]) „Beiträge zur Lehre von der Innervation und den Lähmungen des Kehlkopfs". Monatsschrift für Ohrenheilkunde, No. 4, 1888.

[165]) „Versuche über den Nervus laryngeus superior". Centralblatt für die med. Wissenschaften, No. 43, 1889.

Erwähnenswerth in diesem Zusammenhange sind die Beobachtungen über Crico-thyreoideuslähmung von Heymann[166]) und Kiesselbach.[167])

Von sonstigen auf die Physiologie der Kehlkopfnerven bezüglichen Arbeiten sind noch anzuführen die Versuche über Stimmbandbewegungen infolge von Reizung der motorischen Kehlkopfnerven beim Menschen. Solche Versuche sind von Gerhardt,[168]) v. Ziemssen,[169]) Rossbach,[170]) Pauly,[171]) Kaplan[172]) angestellt worden. Auch diese Versuche haben so verschiedene Resultate ergeben, dass ihre Nachprüfung durchaus erforderlich ist, ehe sich die Ergebnisse für physiologische und pathologische Fragen verwerthen lassen.

Die Angabe von Hale White,[173]) derzufolge der Recurrens eine trophische Function für die Schilddrüse übe, und das er viele Fasern enthalte, welche nicht aus dem Gehirn stammen, ist bisher unbewiesen geblieben.

Moura[174]) zufolge wirkt der Musculus arytaenoideus proprius in Uebereinstimmung mit den Glottiserweiterern, und Jacobsen[175]) schreibt dem Thyreo-arytaenoideus die gleiche Function zu.

Das interessante Fränkel-Gad'sche[176]) Experiment, demzufolge bei Abkühlung des Nervus recurrens die Aussenbewegungen des von dem abgekühlten Nerven innervirten Stimmbandes früher ausfallen als die Adductionsbewegungen, ist bereits bei der Frage der Erweitererlähmung aufgeführt worden, und die neueren Arbeiten Onodi's,[177]) welche meinen Satz von der grösseren Vulnerabilität

---

[166]) „Zwei Fälle von Lähmung des M. crico-thyreoideus". Arch. f. klin. Med., Vol. 44, 5.–6. Juni 1889.

[167]) „Zwei Fälle von Lähmung des M. crico-thyreoideus". Arch. f. klin. Med., Vol. 45, 3.—4. Oct. 1889.

[168]) Virchow's Archiv, 1863, vol. 27.

[169]) „Die Electricität in der Medicin". Dritte Auflage, 1866, p. 198.

[170]) Monatsschrift für Ohrenheilkunde, No. 10, 1881.

[171]) Von Kaplan citirt.

[172]) „Experimenteller Beitrag zur electrischen Erregbarkeit der Glottismusculatur". Inaug.-Diss., Berlin, 1884.

[173]) Brit. Med. Journal, 22. August und 28. Nov. 1885.

[174]) Revue Mensuelle de la Laryngologie, No. 12, October 1886.

[175]) „Zur Lehre vom Bau und der Function des Musculus thyreo-arytaenoideus beim Menschen". Arch. für microscopische Anatomie, Bd. XXIX, 1887.

[176]) Centralblatt für Physiologie, 11. Mai 1889.

[177]) „Eine neue experimentelle Methode im Gebiet der Kehlkopfmuskeln und Nerven". Berliner klinische Wochenschrift, No. 18, 1889, und Pester Med.-Chir. Presse, No. 16, 1889. „Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von den Kehlkopflähmungen". Centralblatt für die med. Wissenschaften, No. 15 u. 16, 1889. „Zur Lehre von den Kehlkopflähmungen". Ibid. No. 40, 1889.

der Erweiterer stützen sollen und sich ausserdem mit vielen anderen auf die Innervation des Kehlkopfs bezüglichen Fragen beschäftigen, machen bisher nur auf den Charakter vorläufiger Mittheilungen Anspruch und können kaum als beweisend für die in ihnen vertretenen Ansichten angesehen werden.

Wenden wir uns nunmehr von der Physiologie zur Pathologie und zwar zunächst zu den centralen Erkrankungen der motorischen Kehlkopfnerven, so ist von Beiträgen allgemeineren Inhalts hier an erster Stelle das einschlägige Kapitel in dem Gottstein'schen[178]) Lehrbuch der Kehlkopfkrankheiten zu nennen, welches eine vortreffliche Sammlung einschlägiger Fälle bringt. Ausserdem haben auch Krause,[179]) Löri,[180]) und Newman[181]) dankenswerthe Beiträge theilweise allgemeineren theilweise casuistischen Inhalts zu den mit Erkrankungen des Centralnervensystems im Zusammenhang stehenden Kehlkopfaffectionen geliefert.

Was speciell die Affectionen des Grosshirns anbelangt, so haben bereits Arthur Schnitzler,[182]) Hirt,[183]) Scheinmann[184]) und Michael[185]) den Umstand, dass die sogenannte functionelle Aphonie nach den neueren physiologischen Untersuchungen fast mit Sicherheit als eine Rindenaffection anzusehen ist, dazu benutzt, diese Affection mittelst der Hypnose und Suggestion zu behandeln. — Eine besondere Arbeit widmet Rosenbach[186]) der „functionellen Lähmung der sprachlichen Lautgebung", womit er sowohl die Fälle bezeichnen will, in denen es sich um anscheinendes Fehlen jeder Innervation, wie diejenigen, in welchen es sich um quantitative Veränderungen der Innervation handelt. — B. Fränkel[187]) und Bresgen[188]) belegen mit dem Namen „Mogiphonie" die Beschäftigungsschwäche resp. vorzeitige Ermüdung der Stimme, eine Beschäftigungsneurose, von

---

178) „Die Krankheiten des Kehlkopfs". 3. Aufl., 1890, Leipzig u. Wien, F. Deuticke, p. 344 ff.

179) „Ueber Functionsstörungen des Kehlkopfs etc." Centralblatt für Nervenheilkunde, No. 23, 1885.

180) „Die durch anderweitige Erkrankungen bedingten Veränderungen des Rachens, des Kehlkopfs und der Luftröhre". Stuttgart, 1885, F. Enke.

181) „Lecture on aphonia etc." Glasgow Med. Journal, Juli—October 1885.

182) „Ueber functionelle Aphonie etc." Internat. klin. Rundschau, No. 10—14, 1889.

183) „Ueber die Bedeutung der Suggestionstherapie etc." Wiener Med. Woch., No. 27—30, 1890.

184) „Die suggestive Tonmethode etc." Deutsche med. Wochenschr., No. 21, 1889.

185) „Beiträge zur hypnot. Therapie". Deutsche Medizinal-Zeitung, 1889.

186) Deutsche med. Wochenschrift, No. 46, 1890.

187) Ibid. No. 7, 1887.

188) Ibid. No. 19, 1887.

der es freilich nach der Schilderung ihrer Autoren sehr zweifelhaft ist, ob sie in das Gebiet der centralen oder der peripherischen Neurosen gehört. — Dasselbe gilt von der von J. Solis-Cohen[189]) und Peltesohn[190]) beschriebenen „Apsithyria", der „Unfähigkeit zu flüstern." — Die interessanten Fälle von Cartaz[191]) sind schon im Zusammenhange mit der Frage der Erweitererlähmung erwähnt worden. In ihnen, ebenso wie in dem Falle von Broadbent[192]), handelt es sich meines Erachtens um oberhalb der Medulla oblongata gelegene Läsionen, wenn sie auch als ins Gebiet der Bulbärparalyse gehörend beschrieben worden sind. Daher auch die initialen Verengererparesen bei willkürlicher Phonation in diesen Fällen.

Wenden wir uns nunmehr zu den medullären Erkrankungen, so gebührt der erste Platz unter denselben zweifelsohne den Kehlkopflähmungen bei der Tabes dorsalis. Hier ist es nun in der That bemerkenswerth, dass während die motorischen Larynxparalysen doch bereits, wie im obigen gezeigt worden ist, vom Jahre 1860 an allgemeine Beachtung fanden, die Litteratur der tabischen Kehlkopflähmungen, die in den letzten Jahren ganz enorm angeschwollen ist und sich noch immer weiter vergrössert, eigentlich erst nach dem Jahre 1880 beginnt. Schon früher hatten freilich Féréol, Martin, Jean, Boudin, Krishaber auf die im Laufe der Tabes auftretenden sogenannten Kehlkopfkrisen, d. h. Anfälle von spasmodischem Husten, der sich in seinen höheren Stadien zu Kehlkopfkrämpfen, Erstickungsanfällen, Convulsionen und Bewusstlosigkeit steigert, hingewiesen. Aber erst im Jahre 1881 gab Cherchevsky,[193]) der die früheren Beobachtungen sammelte und einige neue aus der Charcot'schen Klinik hinzufügte, gleichzeitig an, dass in einigen dieser Fälle thatsächlich Kehlkopflähmungen vorhanden gewesen seien. Seitdem hat sich die Zahl der Funde von Kehlkopflähmung bei der Tabes, wie eben erwähnt, enorm vermehrt, und jedes Jahr bringt neue Beiträge zu der Frage. Der Umstand, dass diese Lähmungen bei dem eifrigen Studium, das der Tabes seit vielen Jahren gewidmet worden ist, sich so lange der Kenntnissnahme ganz entzogen haben, scheint auf den ersten Blick sehr befremdend, erlaubt aber eine völlig ungezwungene Erklärung. Wie nämlich in

---

189) The Med. and Surg. Reporter, 1. Mai 1875, und 10. u. 17. November 1883.

190) Berl. Klin. Woch., No. 30, 1890. Bei Peltesohn findet sich die vollständige Literatur der Frage.

191) „Des paralysies laryngées d'origine centrale". France médicale, No. 134 u. 135, 1885.

192) „Bulbar paralysis". Brit. Med. Journal, 15. Mai 1886. Sitzung der Harveian Society.

193) „Contribution à l'étude des crises laryngées tabétiques". Revue de médecine, 1881, Bd. I, p. 541.

einer bald zu veröffentlichenden Arbeit eines holländischen Collegen, Dr. Burger, von deren Resultaten mir derselbe freundlichst schon jetzt Mittheilung gemacht hat, gezeigt werden wird, handelt es sich in der grossen Mehrzahl aller dieser Fälle um einseitige Erweitererlähmung, und diese entzieht sich, wie schon 1871 von Schech, und 10 Jahre später noch einmal nachdrücklich von mir hervorgehoben worden ist, der Beobachtung, weil sie die Stimme unbeeinträchtigt lässt und auch sonst keine Symptome macht. Erst von der Zeit an, als man den diagnostischen Werth dieser Lähmungsform zu würdigen gelernt hatte, und nach ihr in Fällen, in welchen man ihr Vorhandensein vermuthen konnte, ebenso zu suchen begann, wie man nach der optischen Neuritis sucht, fängt die Zahl der Fälle an, sich zu mehren. Es sollen an dieser Stelle nur einige der speciell diesem Gegenstande gewidmeten Arbeiten genannt werden. Eine vollständige Litteraturangabe wird in der Burger'schen Arbeit zu finden sein.

Zunächst möchte ich hier meinen ersten eigenen Fall doppelseitiger Glottisöffnerlähmung bei Tabes vor der Vergessenheit retten, der er anheim gefallen zu sein scheint, nicht nur weil er, meines Wissens nach, der erste laryngoscopisch sicher gestellte Fall doppelseitiger Posticusparalyse bei Tabes ist, sondern auch weil er den Anstoss zu der ganzen Lehre von der grösseren Vulnerabilität der Erweiterer bei progressiven, organischen Läsionen der motorischen Kehlkopfnerven gegeben hat. Die Schuld daran, dass er allseitig übersehen worden ist, trifft allerdings nur mich selbst, da ich zur Zeit meines ersten Berichts über ihn (1878) den Zusammenhang der schon seit 2 Jahren bestehenden Kehlkopfsymptome mit den damals eben erst beginnenden anderweitigen tabischen Symptomen nicht realisirte. Erst später gelangte ich zu einer richtigeren Erkenntniss des ätiologischen Zusammenhanges, und derjenige, welcher sich die Mühe nehmen will, den Fall an den verschiedenen Stellen, wo ich seiner gedacht habe,[194]) zu verfolgen, dürfte sich durch seinen ganz aussergewöhnlich interessanten Verlauf für die verwendete Mühe belohnt fühlen. Von besonderem Interesse ist der Umstand, dass auch in ihm, wie in dem mit Recht oft genannten späteren Weil'schen[195]) Falle, die Kehlkopfsymptome den anderweitigen klassischen Symptomen der Tabes um volle zwei Jahre vorhergingen.

---

194) Transactions of the Clinical Society of London, Vol. 11, 1878, p. 141. Ibid. vol. 12, 1879, p. 184. Archives of Laryngology, 1881, vol. 2, p. 215, Case 21. Transactions of the Clinical Society, Vol. 22, 1889, p. 373.

195) „Lähmung der Glottiserweiterer als initiales Symptom der Tabes dorsalis". Berliner klinische Wochenschrift, No. 13, 1886.

Von sonstigen wichtigeren Arbeiten über die paralytischen Kehlkopfsymptome bei der Tabes wären noch zu nennen die Arbeiten von M'Bride,[196] Munschina,[197] Oppenheim,[198] Landgraf,[199] Ross,[200] Saundby,[201] Kraus,[202] Martius,[203] Küssner,[204] Felici,[205] Aronsohn,[206] Lucas Championnière,[207] Dreyfuss,[208] (sehr wichtig), Van Gieson,[209] Fano-Marina.[210]

Die beiden Aufgaben, welche sich in der Frage der Kehlkopfsymptome bei der Tabes für die nächste Zukunft ergeben, dürften wohl die sein: erstens, die relative Häufigkeit dieser Symptome zu ermitteln; zweitens, über das gegenseitige Verhältniss von Krisen und Lähmungen ins Klare zu kommen.

Mit Bezug auf den ersten Punkt sind seitens verschiedener Autoren so verschiedene und widerspruchsvolle Mittheilungen gemacht worden, dass dieselben mit einander fast unvereinbar scheinen. Die Erklärung liegt, meines Erachtens nach, darin, dass diese Angaben sich meistentheils auf ein zu kleines Material stützen, und meine eigenen Erfahrungen in dieser Frage sind so instructiv, dass ich sie hier in aller Kürze mittheilen möchte. Als ich zuerst anfing, diese Frage klinisch im „National Hospital für Epilepsy und Paralysis" zu studiren, fand ich unter den ersten 12 Fällen von Tabes, die ich untersuchte, nicht weniger als sieben, in denen entweder einseitige Glottisöffnerlähmung, einseitige Recurrensparalyse oder doppelseitige schwere Erweitererparese vorhanden war. Ich war natürlich nicht wenig erstaunt über diese enorme Proportion und fand es kaum erklärlich, dass sich die Betheiligung des Kehlkopfs bei der Tabes unter solchen Umständen so lange der allgemeinen Kenntniss entzogen haben sollte. Als ich aber in meiner Beobachtung weiter fortfuhr, d. h. jeden Fall von Tabes, der ins Hospital kam, metho-

[196]) Edinburgh Medical Journal, July, 1885.
[197]) Thèse de Paris, Oct., 1885.
[198]) Berliner klin. Wochenschrift, No. 49, 1885.
[199]) Berliner klin. Wochenschrift, No. 38, 1886.
[200]) „Brain". April 1886.
[201]) Lancet, 18. Sept. 1886, und Birmingham Medical Review, Dec. 1886.
[202]) Berliner klin. Wochenschrift, No. 23, 1886.
[203]) Ibid. No. 8, 1887.
[204]) Ibid. No. 20, 1887. (Die betreffenden Fälle sind auch von Wegener in seiner Berliner Dissertation, 1887, ausführlich beschrieben.)
[205]) Archivi Italiani di Laryngologia, Fas. 2, 1887.
[206]) Deutsche med. Wochenschrift, No. 26 u. 28, 1888.
[207]) Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques, Oct. 1888.
[208]) Virchow's Archiv, vol. 120, 1, 1890.
[209]) New-York Medical Record, 21. Dec. 1889.
[210]) Rivista Sperimentali di Phrenatria, 1890, und Archiv für Psychiatrie, 1889, Bd. 21, S. 156.

disch laryngoscopirte, fand ich unter den nächsten 50 bis 60 Fällen nicht einen einzigen Fall mit paralytischen Kehlkopfsymptomen! — Es ist hiernach leicht zu verstehen, wie es kommt, dass die Angaben der Autoren, welche nur mit einem verhältnissmässig kleinen Material gearbeitet haben, über die Frequenz der Kehlkopflähmungen bei der Tabes so weit auseinander gehen.

Was die gegenseitigen Beziehungen von Krisen und Lähmungen anbetrifft, so besteht nach meinen Erfahrungen zwischen beiden kein nothwendiger, ursächlicher Zusammenhang. In einer Reihe von Fällen werden Lähmungen (einseitige oder doppelseitige Erweitererparese resp. -paralyse, oder complete Recurrenslähmung) angetroffen, ohne dass je Krisen vorhanden gewesen wären; in einer zweiten Reihe kommt es trotz selbst häufiger und schwerer Krisen nicht zu Lähmungserscheinungen, während sich in einer dritten Reihe allerdings spastische und paralytische Phänomene in einem und demselben Falle finden. Kommt es zu Lähmungen, so gilt das Gesetz von der grösseren Vulnerabilität der Erweiterer. Die spastischen Erscheinungen dürften auf eine erhöhte latente Erregbarkeit der Verengerercentren zurückzuführen sein. Ein peripherischer Reiz, der entlang den centripetalleitenden Fasern des Laryngeus superior zu diesen im Zustande erhöhter Erregbarkeit befindlichen Centren geleitet wird, löst nunmehr nicht, wie unter normalen Umständen, einen blossen Hustenstoss, sondern krampfhaften Husten, Glottiskrampf, allgemeine Convulsionen — kurz eine „Krise" aus. Diese Anschauung erklärt auch ungezwungen den sonst ganz unverständlichen günstigen Einfluss von Cocainbepinselungen des Kehlkopfs, wie er von mehreren Seiten (Gerhardt, Landgraf etc.) in diesen Fällen constatirt worden ist: die peripherischen Reize gelangen eben temporär nicht mehr zu den sehr leicht erregbaren Centren!

Auf Weiteres kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Es harren hier aber noch manche, wichtige Fragen ihrer Lösung.

Von sonstigen medullären Affectionen ist zunächst der interessanten Association gleichseitiger Zungen-, Gaumen- und Kehlkopflähmung zu gedenken, wie sie zuerst von Hughlings Jackson,[211]) nach ihm wiederholt von Stephen Mackenzie[212]) beschrieben worden ist. Ausserdem haben Barlow [213]) (keine laryngoskopische Unter-

[211]) London Hospital Reports Vol. 1864 et seq., ferner Lancet, 10. April 1886, Sitzung der Harveian Society.

[212]) Brit. Med. Journal, 3. März 1883; Trans. Clin. Soc. of London, Vol. XIX, p. 317, 1886; Brit. Med. Journ. 30. März 1889, Sitzung der Clinical Society.

[213]) Clinical Society's Transactions, Vol. XXII, p. 322.

suchung!) Oltuszewski,[214]) Limbeck,[215]) Turner[216]) und (?) Jonathan Wright[217]) einschlägige Fälle berichtet. — Das Hauptinteresse derselben schien bis vor ganz kurzer Zeit in dem Licht zu bestehen, das diese eigenthümliche Association auf die Innervation des weichen Gaumens wirft, indem sie entschieden darauf hindeutet, dass die motorische Innervation desselben vom Accessorius ausgeht, ein Punkt der durch Horsley's und Beevor's[218]) sowie durch Horsley's und meine[219]) Thierversuche weitere Bestätigung erhalten hat. — Ganz neuerdings aber gewinnen diese Fälle noch ein erhöhtes Interesse gegenüber der Grabower'schen Behauptung (s. o.), dass der Vagus, nicht der Accessorius, die Quelle der motorischen Kehlkopfinnervation sei. Die Behauptung wird durch diese Fälle sicher nicht unterstützt, und zwar um so weniger, als in einer ganzen Reihe derselben auch der Cucullaris und Trapezius gelähmt waren, somit beide Aeste des Accessorius afficirt waren, während kein einziges Zeichen auf eine Vagusaffection hindeutete.

Von sonstigen Arbeiten über medulläre Kehlkopfaffectionen sind noch zu nennen die vortrefflich beschriebenen Eisenlohr'schen[220]) Fälle und der Remak'sche[221]) Fall doppelseitiger Accessoriuslähmung. Aus dem Lenmalm'schen[222]) Falle von Stimmbandlähmung bei amyotrophischer Lateralsclerose wüsste ich nicht viel zu machen.

Wenden wir uns nun endlich zur Peripherie, so sind hier von wichtigeren Arbeiten die Beiträge von Jankowski[223]) und Rotter[224]) (Kehlkopflähmungen nach Kropfexstirpation), Bäumler[225]) (Recurrenslähmung bei chronischen Lungenaffectionen, Newman[226]) (Larynxsymptome bei Druck von Aneurysmen auf den Vagus und die Re-

[214]) Medycyna, No. 21, 1887.

[215]) Prager Med. Wochenschrift, No. 16, 1889.

[216]) Brit. Med. Journal, 14. December 1889. Sitzung der Hunterian Society.

[217]) New-York, Med. Journal, 28. Sept. 1889. — In den beiden Wright'schen Fällen fehlt die Betheiligung des Gaumens.

[218]) Proceedings of the Royal Society, Vol. 44, p. 272.

[219]) Vgl. die unter 218 genannte Arbeit.

[220]) „Ueber centrale Kehlkopflähmung." Deutsche med. Wochenschrift, No. 21, 1886. „Zur Pathologie der centralen Kehlkopflähmungen". Archiv für Psychiatrie, Vol. XIX, 1888.

[221]) Deutsche med. Wochenschrift, No. 27, 1885.

[222]) Upsala Läkareförenings Förhandlingar, XXII, No. 7, 299. Vgl. auch Intern. Centralbl. f. Laryngologie etc., Bd. IV, p. 413.

[223]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. XXII, 1885.

[224]) „Die operative Behandlung des Kropfes." Archiv für klin. Chirurgie, Bd. XXXI, 1884.

[225]) Deutsches Archiv für klin. Medicin, Vol. 37, Heft 3 u. 4, 1885.

[226]) Brit. Med. Journal, 2. July 1887.

currentes), Möser[227]) (das laryngoscopische Bild bei vollkommener einseitiger Vagusparalyse) zu nennen.

Gegenüber dem Interesse, welches die Glottisöffnerlähmung beansprucht hat und noch immer beansprucht, ist den Lähmungen ihrer Antagonisten (abgesehen von den unzweifelhaft central bedingten Fällen functioneller Lähmung des ganzen Verengererapparates) verhältnissmässig sehr wenig Beachtung geschenkt worden, doch ist auch hier immerhin eine Reihe interessanter Arbeiten zu verzeichnen. So berichtet Frank Donaldson jun.[228]) einen Fall von Lähmung des seitlichen Verengerers und W. R. H. Stewart[229]) zwei Fälle reflectorisch von der Nase ausgehender, einseitiger Verengererlähmung. Vor allen Dingen aber haben sich die französischen Laryngologen eingehend mit der Genese, Symptomatologie und Behandlung der Lähmung des M. arytaenoideus transversus befasst, und sind hier u. a. die Arbeiten von Lecointre,[230]) Lermoyez[231]) und Proust und Tissier[232]) zu nennen.

Damit stehe ich am Ende meiner Schilderung. Noch einmal möchte ich hervorheben, dass dieselbe nicht darauf Anspruch macht, sämmtlicher Beiträge zu gedenken, die hinsichtlich der Frage der motorischen Kehlkopflähmungen im Laufe der letzten 30 Jahre geliefert worden sind, sondern nur derjenigen, die nach meiner Ueberzeugung etwas Wesentliches zu unserem Wissen beigetragen haben. Der sensibeln Lähmungen und der spasmodischen Affectionen des Kehlkopfs ist in ihr kaum gedacht worden.

Aber dennoch, meine ich, werden diejenigen Leser, die sich nicht selbstthätig mit den in ihr behandelten Fragen beschäftigt haben, nach der Lectüre der vorstehenden Arbeit davon überrascht sein, welch' reiche Thätigkeit sich in diesem scheinbar abgelegenen Winkel medicinischen Forschens abgespielt hat und abspielt, wie unablässig die Fragen, welche die wissenschaftliche Laryngologie bewegen, in andre Gebiete unserer Wissenschaft hinüberreichen! — Dass innerhalb der letzten dreissig Jahre speciell in diesem Kapitel mehr geleistet worden ist, als im ganzen Verlauf der prälaryngoscopischen Periode, ist unzweifelhaft. Ebenso unzweifelhaft aber ist es, dass verhältnissmässig nur wenige der angebahnten Fragen zu

---

227) Mittheilungen aus der med. Klinik zu Würzburg, Bergmann, Wiesbaden 1885.

228) „Paralysis of the lateral adductor muscle etc." New-York, Med. Journal, 12. Februar 1887.

229) „Two cases of unilateral adductor paralysis etc." Lancet, 13. Oct. 1888.

230) „Étude sur la paralysie isolée du muscle ary-aryténoidien." Bordeaux 1882.

231) Annales des Maladies de l'Oreille etc., Juli 1885.

232) Ibidem, Mai 1890.

einem definitiven Abschluss gelangt sind, dass in fast allen Gebieten, deren ich zu gedenken hatte, wichtige Fragen noch ihrer definitiven Beantwortung harren, dass viele Punkte, die ohne Zweifel den Gegenstand weiterer Forschung in der nächsten Zukunft bilden werden, gegenwärtig noch kaum in Angriff genommen sind.

Ich kann nur mit dem Ausdruck des tiefempfundenen Wunsches schliessen, dass alle diejenigen Forscher, die sich der Beantwortung dieser Fragen, der Bebauung dieses interessanten und vielversprechenden Feldes widmen wollen, sich immerwährend der warnenden Worte des verehrten Mannes erinnern mögen, welche ich als Motto dieser Arbeit voran gestellt habe, dass die weitere Geschichte des Kapitels von den motorischen Kehlkopflähmungen von weiteren Versuchen, für den Larynx eine eigene Pathologie zu gründen, verschont bleibe, und dass man sich stets erinnern möge, dass es mehr in wissenschaftlichem Sinne gehandelt ist, vorläufig *keine* Erklärung gut beobachteter Thatsachen zu geben, als eine solche um jeden Preis! — Die *wahre* Erklärung findet sich schliesslich doch, und bei ruhigem, geduldigem Weiterarbeiten auf dem Felde sorgfältiger Beobachtung kommen wir schliesslich *schneller* ans Ziel, als wenn wir durch geistreiche Hypothesen auf *Abwege* gelenkt werden.

Felix Semon.

London. 17 März 1891.

Sachverzeichniss.

A.

B.

C.



Tafel I.



Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens.

Tafel I.

Fig. 1—10. Intraglobuläre amöboide Plasmodien ohne Pigment.
Fig. 11—13. Sporulationsformen ohne Pigment.
Fig. 14. Atrophirtes plasmodientragendes rothes Blutkörperchen ohne Pigment.
Fig. 15. Drei Plasmodien in ein und demselben rothen Blutkörperchen.
Fig. 16—20. Runde oder in Bewegung befindliche Plasmodien mit eingeschlossenem Hämoglobinklümpchen oder Melaninkörnchen.
Fig. 21—27. Verschiedene Sporulationsformen mit Pigment.
Fig. 28. Atrophirtes plasmodientragendes rothes Blutkörperchen mit Pigment.
Fig. 29—36. Verschiedene Phasen der endoglobulären Entwickelung der Halbmondformen.
Fig. 37. Spindelform mit hämoglobiner Cuticula.
Fig. 38. Id. mit blasser Hämoglobinfarbe und vertheilten Pigmentkörnchen.
Fig. 39. Spindelform ohne hämoglobine Cuticula.
Fig. 40—43. Ovoide, runde Formen mit Evasion von Geisseln.
Fig. 44—45. Verschiedene Formen mit undulirender Peripherie.
Fig. 46—50. Verschiedene Degenerationsformen.
Fig. 51—53. Phagocytose.
Fig. 54—55. Pigmentifere und globulifere Leukocyten.
Fig. 56. Melanifere und plasmodiofere Endothelzelle.



Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkorperchens.

Verlag von August Hirschwald

Tafel II.



Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens.

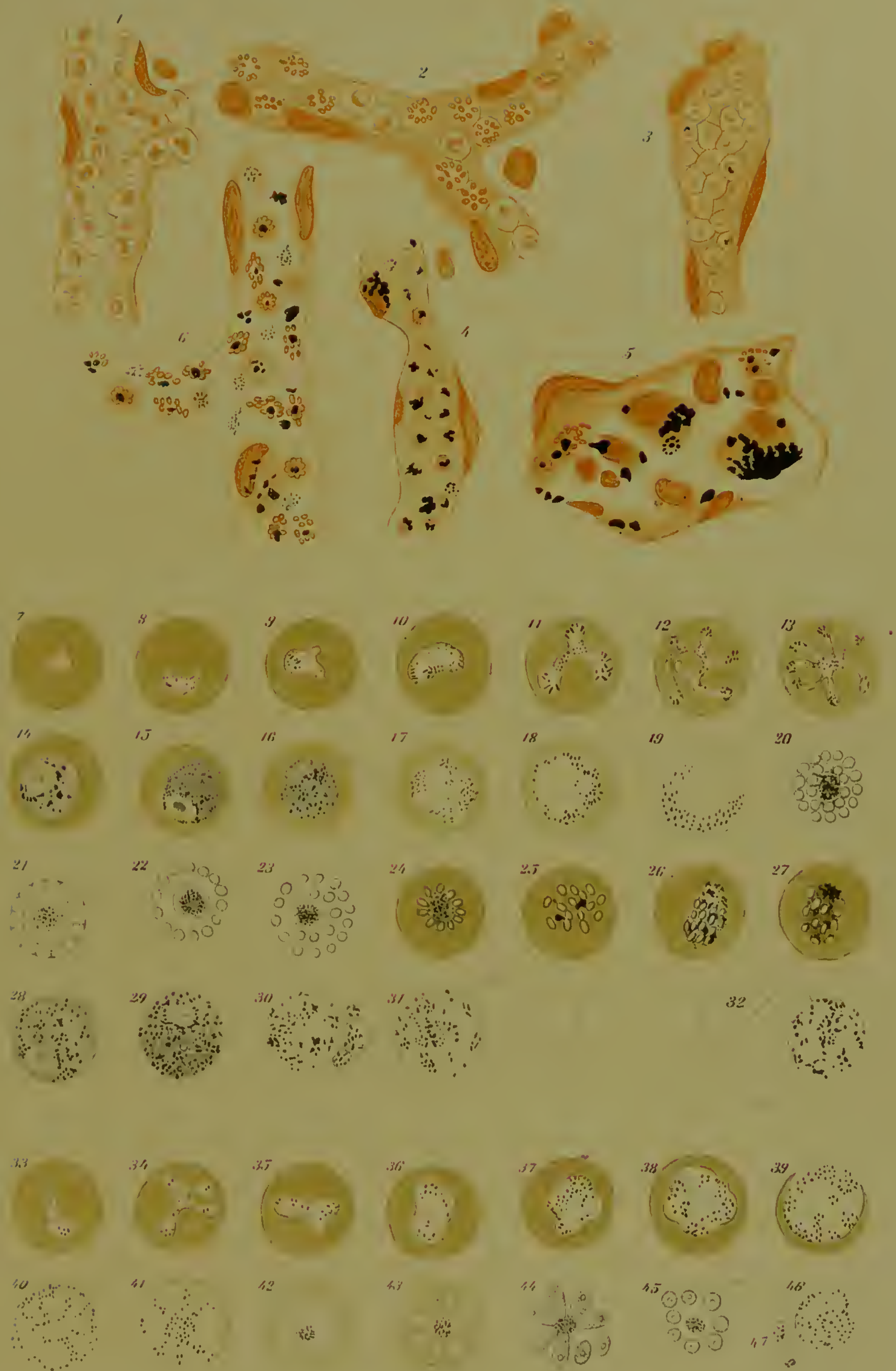


Tafel II.

Fig. 1. Gehirncapillaren mit rothen Blutkörperchen, welche pigmentlose Plasmodien einschliessen.
Fig. 2. Idem mit pigmentlosen Sporulationen.
Fig. 3. Id. mit pigmentlosen und pigmentirten Plasmodien.
Fig. 4. Idem mit pigmentirten Plasmodien.
Fig. 5—6. Idem mit Sporulationsformen.

Fig. 7—13. Entwickelungscyklus bei Tertiana nach Golgi.
Fig. 14—16. Nucleirte, sich entwickelnde Form.
Fig. 17—19. Weiterer Entwickelungscyklus nach Golgi.
Fig. 20. Sporulationsform nach Marchiafava und Celli.
Fig. 21—23. Idem nach Golgi.
Fig. 24—27. Andere Sporulationsformen.
Fig. 28—32. Degenerationsformen mit Ausstossung von Massen oder Geisseln.

Fig. 33—46. Entwickelungscyklus bei Quartana nach Golgi.
Fig. 47. Degenerationsform.



W. A. Meyn lith.

Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Tafel III.



Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens.



Tafel III.

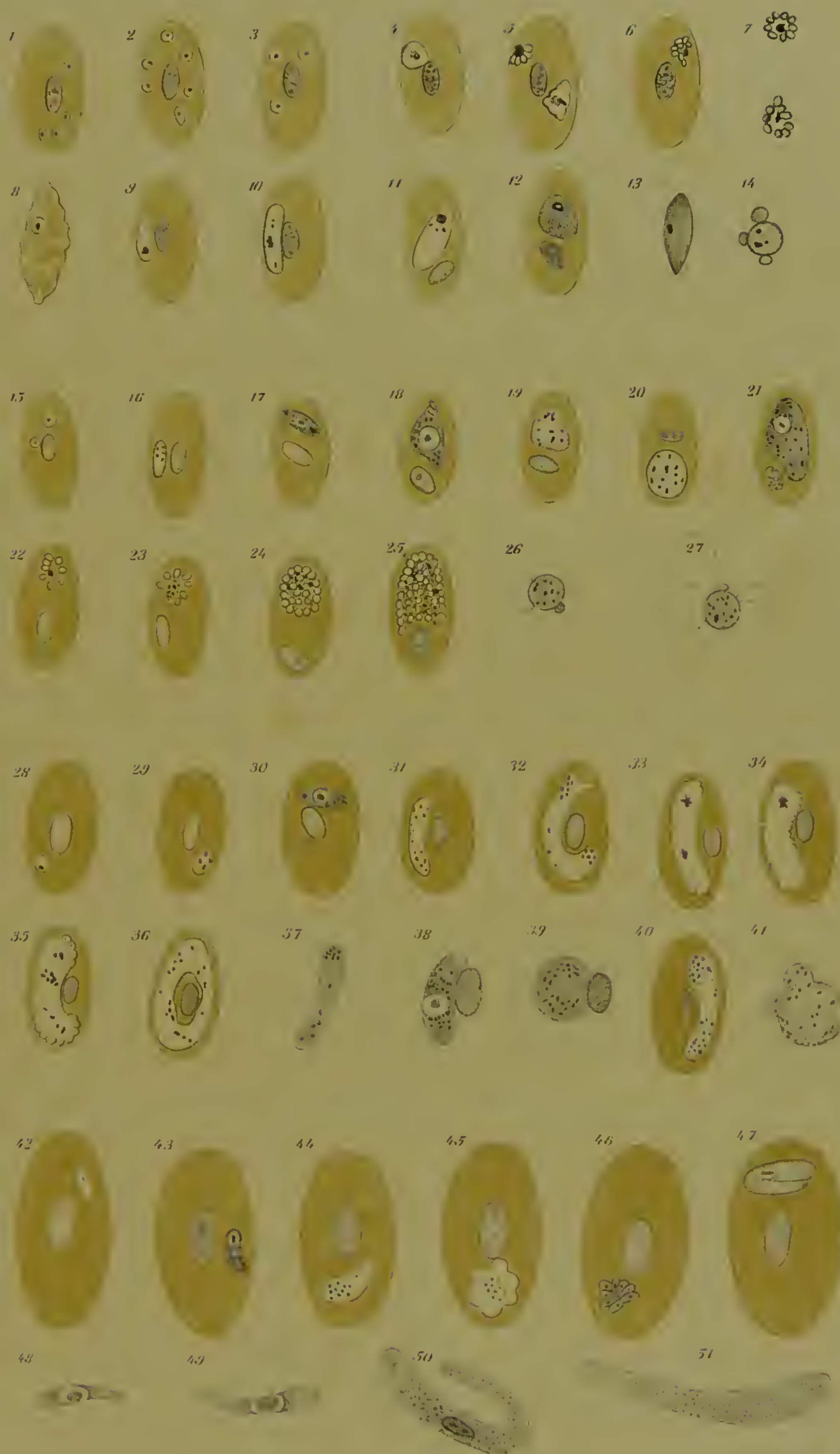
Fig. 1—14. Schneller Entwickelungscyklus bei Athene noctua.

Fig. 15—27. Beschleunigter Entwickelungscyklus bei Alauda arvensis.

Fig. 28—39. Langsamer Entwickelungscyklus bei Athene noctua.

Fig. 40—41. Parasitenformen bei Syrnium Aluco.

Fig. 42—51. Entwickelungscyklus beim Frosche.



Celli und Marchiafava: Ueber die Parasiten des rothen Blutkörperchens.

Verlag von August Hirschwald in Berlin.

Tafel IV.



Iwanowski: Ueber die pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei einer in Chankow endemischen Krankheit.

Tafel IV.

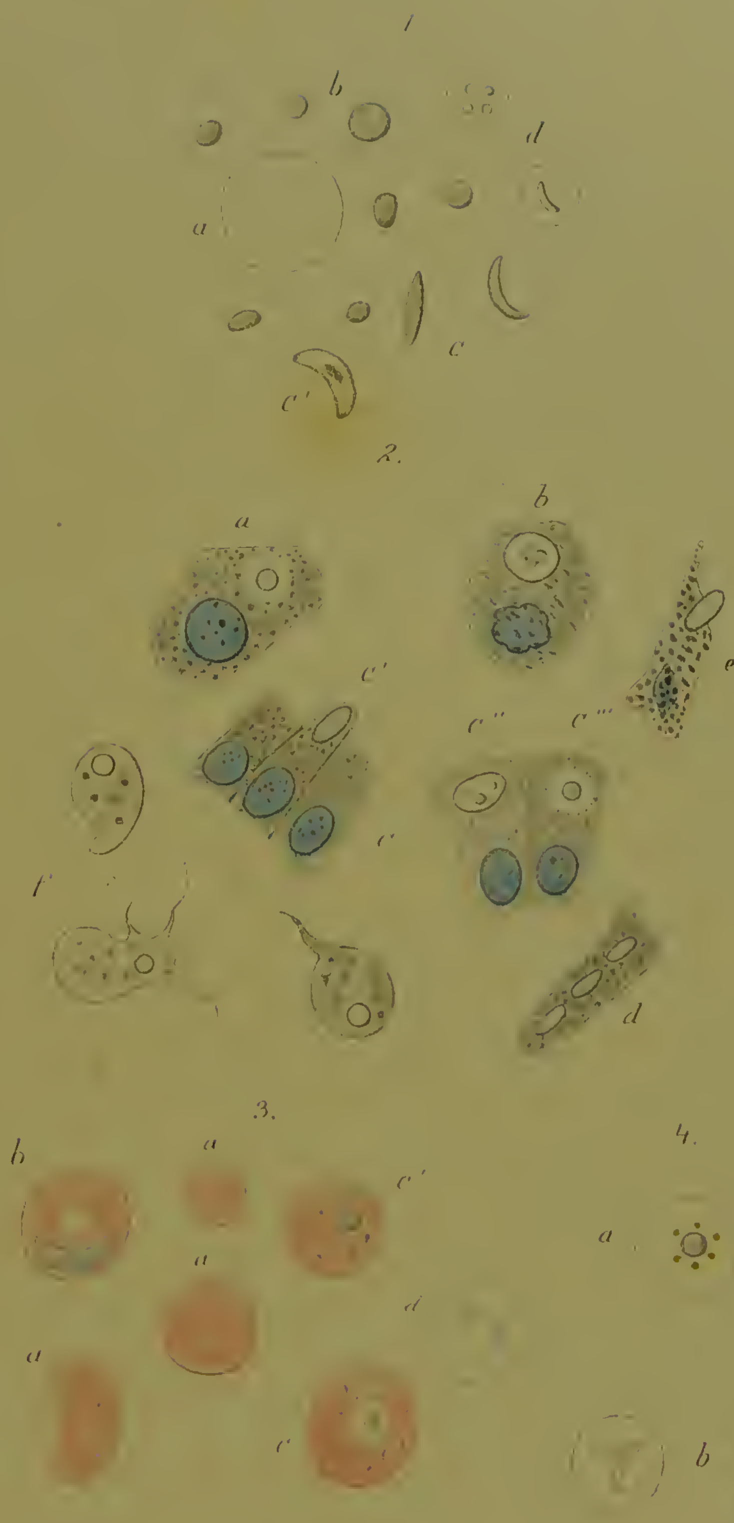
Fig. 1. Die freien Körperchen in den Lumina von Blutgefässen und Lieberkühn'schen Drüsen, im Vergleich mit der Grösse der rothen Blutkörperchen. Vergr. 1 : 800

a. rothes Blutkörperchen,
b. kleine runde Körperchen,
c. ovale und sichelförmige, c' mit einem kernartigen Gebilde,
d. grosse cystenartige Gebilde.

Fig. 2. a. Leberzelle enthaltend Körperchen mit hellem Hof,
b. grosse Lymphzelle mit einer Cyste,
c. Epithelzellen aus den Lieberkühn'schen Drüsen je ein fremdes Körperchen enthaltend, c' coccidienartig, c'' cysten artig, c''' mit hellem Hof,
d. Epithelzelle mit drei Körperchen,
e. zerfallende Epithelzelle mit Fremdling,
f. amoeben- und rhizopodenförmige Gebilde.

Fig. 3. Rothe Blutkörperchen
a. drei Formen von rothen Blutkörperchen,
b. rothes Blutkörperchen mit Vacuole und sichelförmigem Fremdkörper. Eosin-Methylenblau,
c. Fremdling mit hellem Hof, c' ohne Hof,
d. zwei Fremdlinge, Methylenblau,

Fig. 4. a. Rothes Blutkörperchen mit einem Fremdling und Pigment, ungefärbt,
b. unregelmässige Formen der Fremdkörperchen, ungefärbt.



Iwanowski: Ueber die pathologisch-anatomischen Erscheinungen einer in Chankow endemischen Krankheit

August Hirschwald

Druck von Wilhelm Gronau, Berlin W.